

(51) Int. Cl.

F I

テーマコード(参考)

C O 7 D 261/08 (2006.01)

C O 7 D 261/08 C S P

4 C 0 5 6

C O 7 D 413/04 (2006.01)

C O 7 D 413/04

4 C 0 6 3

C O 7 D 413/10 (2006.01)

C O 7 D 413/10

4 C 0 7 1

C O 7 D 417/04 (2006.01)

C O 7 D 417/04

4 C 0 8 6

C O 7 D 261/18 (2006.01)

C O 7 D 261/18

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全133頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2006-502254 (P2006-502254)

(86) (22) 出願日 平成16年2月9日 (2004.2.9)

(85) 翻訳文提出日 平成17年10月7日 (2005.10.7)

(86) 国際出願番号 PCT/GB2004/000506

(87) 国際公開番号 W02004/072051

(87) 国際公開日 平成16年8月26日 (2004.8.26)

(31) 優先権主張番号 0303105.1

(32) 優先日 平成15年2月11日 (2003.2.11)

(33) 優先権主張国 英国 (GB)

(31) 優先権主張番号 0306560.4

(32) 優先日 平成15年3月21日 (2003.3.21)

(33) 優先権主張国 英国 (GB)

(31) 優先権主張番号 0313751.0

(32) 優先日 平成15年6月13日 (2003.6.13)

(33) 優先権主張国 英国 (GB)

(71) 出願人 504236215

ヴァーナリス (ケンブリッジ) リミテッド

VERNALIS (CAMBRIDGE)

LIMITED

イギリス、ケンブリッジ シービー1 6

ジービー、アビントン、グラント パーク

(番地なし)

Granta Park, Abington,

Cambridge CB1 6GB

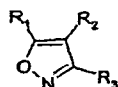
, United Kingdom

最終頁に続く

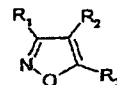
(54) 【発明の名称】 熱ショックタンパク質の阻害剤としてのイソオキサゾール化合物類

(57) 【要約】

式 (A) または (B) のイソキサゾール類は HSP90 活性阻害剤であり、例えば癌の治療用に有用である：(A)、(B) [ここで、 R_1 は、式 (I A)： $-\text{Ar}^1-(\text{Alk}^1)_p-(Z)_r-(\text{Alk}^1)_s-Q$ (ここで、どんな共存できる組合せにおいても、 Ar^1 は任意に置換していてもよいアリールまたはヘテロアリール基であり、 Alk^1 および Alk^1 は任意に置換していてもよい二価の $C_1 \sim C_6$ アルキレンまたは $C_2 \sim C_6$ アルケニレン基であり、 p 、 r および s は独立して 0 または 1 であり、 Z は $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-(C=O)-$ 、 $-(C=S)-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-C(=O)O-$ 、 $-C(=O)NR^A-$ 、 $-C(=S)NR^A-$ 、 $-SO_2NR^A-$ 、 $-NR^AC(=O)-$ 、 $-NR^ASO_2-$ or $-NR^A-$ (ここで、 R^A は水素または $C_1 \sim C_6$ アルキルである) であり、そして Q は水素または任意に置換していてもよい炭素環式もしくは複素環式基である) の基であり； R_2 は (i) R_1 に関して定義したとおりである式 (I A) の基であるか；または (ii) カルボキサミド基；または (iii) 非芳香族炭素環または複素環 (ここで、環状炭素および/または環状窒素は式 $-(\text{Alk}^1)_p-(Z)_r-(\text{Alk}^1)_s-Q$ (ここで、 Q 、 Alk^1 、 Alk^1 、 Z 、 p 、 r および s は基 (I A) に関して上記で定義したとおりである) の基により任意に置換



(A)



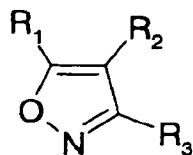
(B)

【特許請求の範囲】

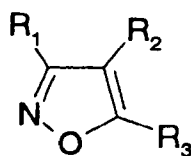
【請求項 1】

H S P 9 0 活性の阻害用組成物の製造における、式(A)または(B)：

【化 1】



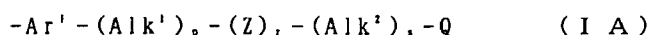
(A)



(B)

【式中、

R₁は、式(I A)：



(ここで、何れかの共存できる組合せで、

Ar¹は任意に置換していてもよいアリールまたはヘテロアリール基であり、

Alk¹およびAlk²は任意に置換していてもよい二価のC₁~C₆アルキレンまたはC₂~C₆アルケニレン基であり、

p、rおよびsは独立して0または1であり、

Zは-O-、-S-、-(C=O)-、-(C=S)-、-SO₂-、-C(=O)O-、-C(=O)NR^A-、-C(=S)NR^A-、-SO₂NR^A-、-NR^AC(=O)-、-NR^ASO₂- or -NR^A- (ここで、R^Aは水素またはC₁~C₆アルキルである)であり、そして

Qは水素または任意に置換していてもよい炭素環式もしくは複素環式基である)の基であり、

R₂は(i) R₁に関して定義したとおりである式(I A)の基；

(ii) カルボキサミド基；または

(iii) 非芳香族炭素環または複素環(ここで、環状炭素および/または環状窒素は式-(Alk¹)_r-(Z)_s-(Alk²)_p-Q (ここで、Q、Alk¹、Alk²、Z、p、rおよびsは基(I A)に関して上記で定義したとおりである)の基により任意に置換されていてもよい)であり；そして

R₃は水素、任意に置換していてもよいシクロアルキル、シクロアルケニル、C₁~C₆アルキル、C₁~C₆アルケニルもしくはC₁~C₆アルキニルであるか；またはカルボキシ、カルボキサミドもしくはカルボキシエステル基である]

の化合物またはそれらの塩、N-オキサイド、水和物もしくは溶媒和物、あるいはそれらのプロドラッグの使用。

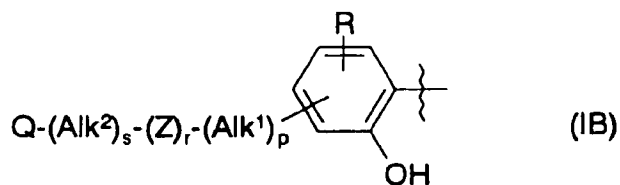
【請求項 2】

式(A)の1つである化合物またはその塩、N-オキサイド、水和物もしくは溶媒和物、あるいはそれらのプロドラッグである、請求項1に記載の使用。

【請求項 3】

R₁に存在する基Ar¹が、式(1B)：

【化 2】



(1B)

【式中、Alk¹、Alk²、p、r、s、ZおよびQは請求項1で定義したとおりであり、そしてRは1以上の任意の置換基を表す]

を有する請求項1または2に記載の使用。

20

30

40

50

【請求項 4】

基(1B)におけるヒドロキシ基に隣接する環炭素原子が無置換である請求項 3 に記載の使用。

【請求項 5】

R₁において、p、rおよびsのそれぞれが0であり、かつQが水素である、請求項 1 または 2 に記載の使用。

【請求項 6】

R₁が任意に置換していてもよいフェニルである請求項 5 に記載の使用。

【請求項 7】

R₁が、1 以上のヒドロキシ、メチル、エチル、メトキシ、エトキシ、クロロまたはプロモで更に任意に置換されていてもよい2-ヒドロキシフェニルである請求項 5 に記載の使用。

【請求項 8】

R₁が、小さな親油性置換基で5位が置換されている2,4-ジヒドロキシフェニルである、請求項 5 に記載の使用。

【請求項 9】

小さな親油性置換基がメチル、エチル、イソプロピル、イソブチル、tert-ブチル、クロロまたはプロモである、請求項 8 に記載の使用。

【請求項 10】

R₁におけるヒドロキシ基が、体内で開裂し、ヒドロキシ基を放出する基で保護されている、請求項 8 または 9 に記載の使用。

【請求項 11】

保護基が、メチルカルボニルオキシまたはイソプロピルアミノ-カルボニルオキシである、請求項 10 に記載の使用。

【請求項 12】

R₁においてp、rおよびsがそれぞれ0であり、Qが任意に置換していてもよい炭素環または複素環である、請求項 1 または 2 に記載の使用。

【請求項 13】

Qが任意に置換していてもよいフェニルまたはピリジル環である、請求項 12 に記載の使用。

30

【請求項 14】

R₁において、pおよび/またはsがそれぞれ1であり、rが0である、請求項 1 または 2 に記載の使用。

【請求項 15】

R₁において、p、rおよびsのそれぞれが1である、請求項 1 または 2 に記載の使用。

【請求項 16】

R₁において、pおよびsがそれぞれ0であり、rが1である、請求項 1 または 2 に記載の使用。

【請求項 17】

R₂が式(1A)の基である、請求項 1 ~ 16 のいずれか一つに記載の使用。

40

【請求項 18】

R₂が、任意に置換していてもよい2-、3-もしくは4-ピリジル、2-もしくは3-フラニル、2-もしくは3-チエニルまたはチアゾリルである、請求項 17 に記載の使用。

【請求項 19】

R₂に存在する任意の置換基がメトキシ、エトキシ、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、フルオロ、クロロ、プロモおよびトリフルオロメチルから選択される、請求項 18 に記載の使用。

【請求項 20】

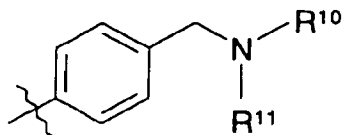
R₂がメトキシ、エトキシ、フルオロ、クロロ、プロモ、ピペラジニル、N-メチルピペラジニルまたはピペリジニルで4位が置換したフェニルである請求項 17 に記載の使用。

50

【請求項 2 1】

R₂が、部分構造：

【化 3】



【式中、置換アミノ基-NR¹⁰R¹¹は溶解補助基である】
を有する、請求項 1～16 のいずれか一つに記載の使用。

10

【請求項 2 2】

溶解補助基がモルホリニル、ピペリジニル、ピペラジニル、ピロリジニル、エチルアミノ、イソプロピルアミノ、ジエチルアミノ、シクロヘキシルアミノ、シクロペンチルアミノ、メトキシエチルアミノ、ピペリジン-4-イル、N-アセチルピペラジニル、メチルスルホニルアミノ、チオモルホリニル、チオモルホリニルジオキサイド、4-ヒドロキシエチルピペリジニルおよび4-ヒドロキシピペリジニルから選択される、請求項 2 1 に記載の使用。

【請求項 2 3】

R₂が、式： $-\text{CONR}^n(\text{Alk})_n\text{R}^A$

【式中、

20

Alkは二価のアルキレン、アルケニレンまたはアルキニレン基、例えば-CH₂-, -CH₂CH₂-, -CH₂CH₂CH₂-, -CH₂CH=CH-, または-CH₂CCCH₂-基であり、Alk基は任意に置換されていてもよく、

nは0または1であり、

Rⁿは水素またはC₁～C₆アルキルまたはC₁～C₆アルケニル基、例えばメチル、エチル、n-もしくはiso-プロピルまたはアリルであり、

R^Aはヒドロキシまたは任意に置換されていてもよい炭素環式、例えばヒドロキシおよび/またはクロロ-置換フェニルおよび3,4メチレンジオキシフェニル；あるいは複素環式、例えばピリジル、フリル、チエニル、N-ピペラジニル、またはN-モルホリニルであり、そのヘテロ環のいずれかは置換されることができるか、あるいは、

30

R^AおよびRⁿは、それらが結合している窒素と一緒にあってO、SおよびNから選択される1以上の追加のヘテロ原子を任意に含んでもよく、1以上の環状CもしくはN原子が任意に置換されていてもよいN-複素環、例えばモルホリノ、ピペリジニル、ピペラジニルおよびN-フェニルピペラジニルを含むN-複素環を形成する。]

のカルボキサミド基である請求項 1～16 のいずれか一つに記載の使用。

【請求項 2 4】

R₂が水素、メチル、エチル、n-またはiso-プロピル、トリフルオロメチル、ヒドロキシエチル、メチルスルホンアミノメチル、または請求項 2 3 で定義したとおりのカルボキサミド基 $-\text{CONR}^n(\text{Alk})_n\text{R}^A$ である請求項 1～2 3 のいずれか一つに記載の使用。

【請求項 2 5】

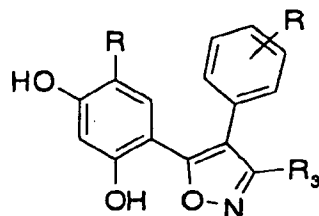
40

R₂がエチルアミノカルボニルまたはイソプロピルアミノカルボニルである請求項 1～2 3 のいずれか一つに記載の使用。

【請求項 2 6】

式(I D)：

【化 4】



(ID)

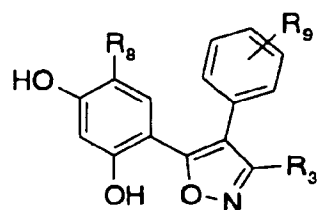
10

〔式中、各Rは独立して任意の置換基を表し、R³はカルボキサミド基を表す〕
 またはその位置異性体式Bを有する化合物である請求項1に記載の使用。

【請求項27】

式(IE):

【化 5】



20

(IE)

〔式中、R₃はカルボキサミド基を表し；R₈は-CH₂NR¹R^{1'}または-NR¹R^{1'}（ここで、置換アミノ基-NR¹R^{1'}は溶解補助基である）を表し；そしてR₈は任意の置換基を表す〕
 またはその位置異性体式Bを有する化合物である請求項1に記載の使用。

【請求項28】

30

R₃がエチルアミノカルボニル CH₃CH₂NHC(=O)-、またはイソプロピルアミノカルボニル (CH₃)₂CHNHC(=O)-であり；R₈における前記置換アミノ基 -NR¹R^{1'} がモルホリニル、ピペリジニル、ピペラジニル、ピロリジニル、エチルアミノ、イソプロピルアミノ、ジエチルアミノ、シクロヘキシルアミノ、シクロペンチルアミノ、メトキシエチルアミノ、ピペリジン-4-イル、N-アセチルピペラジニル、N-メチルピペラジニル、メチルスルホニルアミノ、チオモルホリニル、チオモルホリニルジオキサイド、4-ヒドロキシエチルピペリジニルまたは4-ヒドロキシピペリジニルであり；そしてR₈がエチル、イソプロピル、プロモまたはクロロである請求項27に記載の使用。

【請求項29】

化合物が：

40

5-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピル-フェニル)-4-(4-モルホリン-4-イルメチル-フェニル)-イソオキサゾール-3-カルボン酸 エチルアミド

5-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピル-フェニル)-4-(4-ピペリジン-1-イルメチル-フェニル)-イソオキサゾール-3-カルボン酸 エチルアミド

4-(4-ジエチルアミノメチル-フェニル)-5-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピル-フェニル)-イソオキサゾール-3-カルボン酸 エチルアミド

5-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピル-フェニル)-4-[4-(4-メチル-ピペラジン-1-イルメチル)-フェニル]-イソオキサゾール-3-カルボン酸 エチルアミド

5-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピル-フェニル)-4-(4-エチルアミノメチル-フェニル)-イソオキサゾール-3-カルボン酸 エチルアミド

50

5-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピル-フェニル)-4-[4-(イソプロピルアミノ-メチル)-フェニル]-イソオキサゾール-3-カルボン酸 エチルアミド
 4-(4-シクロヘキシルアミノメチル-フェニル)-5-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピル-フェニル)-イソオキサゾール-3-カルボン酸 エチルアミド
 4-[4-(tert-ブチルアミノ-メチル)-フェニル]-5-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピル-フェニル)-イソオキサゾール-3-カルボン酸 エチルアミド
 5-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピル-フェニル)-4-[4-(2-メトキシ-エチルアミノ)-メチル]-フェニル]-イソオキサゾール-3-カルボン酸 エチルアミド
 5-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピル-フェニル)-4-(4-モルホリン-4-イルメチル-フェニル)-イソオキサゾール-3-カルボン酸 イソプロピルアミド 10
 5-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピル-フェニル)-4-[4-(4-メチル-ピペラジン-1-イルメチル)-フェニル]-イソオキサゾール-3-カルボン酸 イソプロピルアミド
 5-(5-tert-ブチル-2,4-ジヒドロキシ-フェニル)-4-[4-(4-メチル-ピペラジン-1-イルメチル)-フェニル]-イソオキサゾール-3-カルボン酸 エチルアミド
 5-(5-tert-ブチル-2,4-ジヒドロキシ-フェニル)-4-(4-ピペリジン-1-イルメチル-フェニル)-イソオキサゾール-3-カルボン酸 エチルアミド
 5-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソブチル-フェニル)-4-(4-モルホリン-4-イルメチル-フェニル)-イソオキサゾール-3-カルボン酸 エチルアミド
 5-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソブチル-フェニル)-4-(4-ピペリジン-1-イルメチル-フェニル)-イソオキサゾール-3-カルボン酸 エチルアミド 20
 5-(5-tert-ブチル-2,4-ジヒドロキシ-フェニル)-4-(4-モルホリン-4-イルメチル-フェニル)-イソオキサゾール-3-カルボン酸 エチルアミド
 5-(5-tert-ブチル-2,4-ジヒドロキシ-フェニル)-4-(4-ジエチルアミノメチル-フェニル)-イソオキサゾール-3-カルボン酸 エチルアミド
 3-(5-クロロ-2,4-ジヒドロキシ-フェニル)-4-(4-モルホリン-4-イルメチル-フェニル)-イソオキサゾール-5-カルボン酸 エチルアミド
 4-(4-ジエチルアミノメチル-フェニル)-5-(4,6-ジヒドロキシ-2'-メチル-ビフェニル-3-イル)-イソオキサゾール-3-カルボン酸 エチルアミド
 4-(4-ジエチルアミノメチル-フェニル)-5-(4'-フルオロ-4,6-ジヒドロキシ-ビフェニル-3-イル)-イソオキサゾール-3-カルボン酸 エチルアミド 30
 4-(4-ジエチルアミノメチル-フェニル)-5-(4,6-ジヒドロキシ-ビフェニル-3-イル)-イソオキサゾール-3-カルボン酸 エチルアミド
 5-(2'-フルオロ-4,6-ジヒドロキシ-ビフェニル-3-イル)-4-(4-ピロリジン-1-イルメチル-フェニル)-イソオキサゾール-3-カルボン酸 エチルアミド
 5-(4,6-ジヒドロキシ-ビフェニル-3-イル)-4-(4-モルホリン-4-イルメチル-フェニル)-イソオキサゾール-3-カルボン酸 エチルアミド
 5-(2,4-ジヒドロキシ-5-フェネチル-フェニル)-4-(4-モルホリン-4-イルメチル-フェニル)-イソオキサゾール-3-カルボン酸 エチルアミド
 5-(5-クロロ-2,4-ジヒドロキシ-フェニル)-4-(4-ピペリジン-1-イルメチル-フェニル)-イソオキサゾール-3-カルボン酸 イソプロピルアミド 40
 4-(4-ジエチルアミノメチル-フェニル)-5-(5-エチル-2,4-ジヒドロキシ-フェニル)-イソオキサゾール-3-カルボン酸 エチルアミド
 5-(5-エチル-2,4-ジヒドロキシ-フェニル)-4-[4-(4-メチル-ピペラジン-1-イルメチル)-フェニル]-イソオキサゾール-3-カルボン酸 エチルアミド
 5-(5-エチル-2,4-ジヒドロキシ-フェニル)-4-(4-モルホリン-4-イルメチル-フェニル)-イソオキサゾール-3-カルボン酸 エチルアミド
 5-(5-クロロ-2,4-ジヒドロキシ-フェニル)-4-(4-ジエチルアミノメチル-フェニル)-イソオキサゾール-3-カルボン酸 エチルアミド
 5-(5-クロロ-2,4-ジヒドロキシ-フェニル)-4-[4-(4-メチル-ピペラジン-1-イルメチル)-フェニル]-イソオキサゾール-3-カルボン酸 エチルアミド

5-(5-クロロ-2,4-ジヒドロキシ-フェニル)-4-(4-モルホリン-4-イルメチル-フェニル)-イソキサゾール-3-カルボン酸 エチルアミド

およびそれらの塩、水和物、溶媒和物ならびにプロドラッグから選択される請求項1に記載の使用。

【請求項30】

HSP90 活性阻害に有効な請求項1～29のいずれか一つに記載の化合物またはその塩、水和物もしくは溶媒和物の有効量を哺乳動物に投与することを含む、哺乳動物におけるHSP90 活性の阻害に应答する疾患または病態の治療方法。

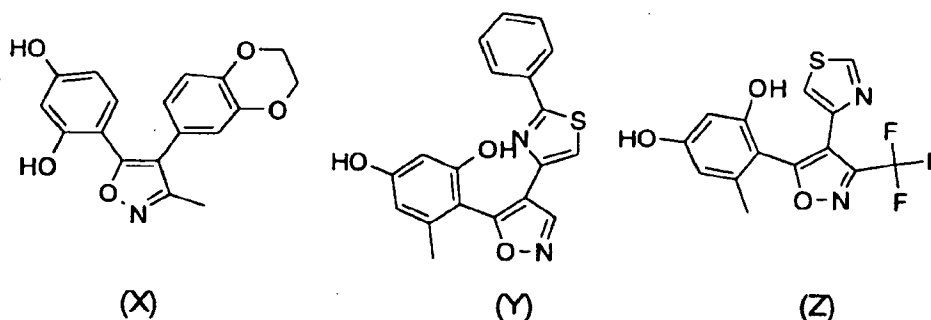
【請求項31】

疾患または病態が癌；ウィルス性疾患、リウマチ性関節炎、喘息、多発性硬化症、1型糖尿病、狼瘡、乾癬および炎症性腸疾患；嚢胞性線維症、糖尿病性網膜症、血管腫、子宮内膜症または化学療法誘発毒性；被アポトーシス不全；心臓および脳内Hsp70の上昇による低酸素および虚血性損傷；スクラビー/CJD、ハンチントン舞踏病またはアルツハイマー病である請求項1～29のいずれか一つに記載の使用または請求項23に記載の方法。

【請求項32】

式(A)または(B)の化合物が式(X)、(Y)または(Z)：

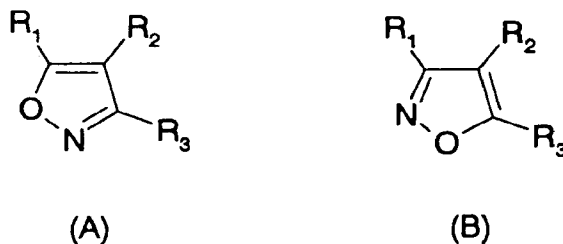
【化6】



20

の1つではないという条件での、HSP90 活性の阻害用組成物の製造における式(A)もしくは(B)：

【化7】



30

【式中、

R₁ は式 (I A)：



40

(ここで、何れかの共存できる組合せで、

Ar¹ は任意に置換していてもよいアリールまたはヘテロアリール基であり、

Alk¹ および Alk² は任意に置換していてもよい二価の C₁～C₆ アルキレンまたは C₂～C₆ アルケニレン基であり、

p、r および s は独立して 0 または 1 であり、

Z は -O-、-S-、-(C=O)-、-(C=S)-、-SO₂-、-C(=O)O-、-C(=O)NR^A-、-C(=S)NR^A-、-SO₂NR^A-、-NR^AC(=O)-、-NR^ASO₂- または -NR^A- (ここで、R^A は水素または C₁～C₆ アルキルである) であり、そして

Q は水素または任意に置換していてもよい炭素環式もしくは複素環式基である)

50

の基であり；

R_1 は (i) R_1 に関して定義したとおりの式 (I A) の基；

(ii) カルボキサミド基；または

(iii) 非芳香族炭素環または複素環（ここで、環状炭素は任意に置換されていてもよく、および/または環状窒素は、式 $-(Alk^1)_s-(Z)_r-(Alk^1)_p-Q$ （ここで、 Q 、 Alk^1 、 Alk^2 、 Z 、 p 、 r および s は基 (I A) に関して上記で定義したとおりである）の基で任意に置換していてもよい）であり；そして

R_2 は水素、任意に置換していてもよいシクロアルキル、シクロアルケニル、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルケニルもしくは $C_1 \sim C_6$ アルキニルであるか；またはカルボキシ、カルボキサミドもしくはカルボキシエステル基である]

10

の化合物、またはそれらの塩、N-オキシド、水和物もしくは溶媒和物。

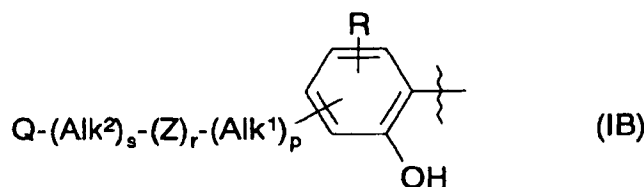
【請求項 3 3】

化合物が式 (A) の 1 つまたはそれらの塩、N-オキサイド、水和物もしくは溶媒和物、あるいはそれらのプロドラッグである請求項 3 2 に記載の化合物。

【請求項 3 4】

R' における基 Ar' が式 (I B)：

【化 8】



20

〔式中、 Alk^1 、 Alk^2 、 p 、 r 、 s 、 Z および Q は請求項 1 で定義したとおりであり、 R は 1 以上の任意の置換基を表す〕

を有する請求項 3 2 または 3 3 に記載の化合物。

【請求項 3 5】

基 (I B) におけるヒドロキシ基に隣接する環炭素原子が無置換である請求項 3 4 に記載の化合物。

【請求項 3 6】

30

R_1 において、 p 、 r および s のそれぞれが 0 であり、かつ Q が水素である請求項 3 2 または 3 3 に記載の化合物。

【請求項 3 7】

R_1 が任意に置換していてもよいフェニルである請求項 3 6 に記載の化合物。

【請求項 3 8】

R_1 が任意に 1 以上のヒドロキシ、メチル、エチル、メトキシ、エトキシ、クロロまたはプロモでさらに置換されていてもよい 2-ヒドロキシフェニルである請求項 3 6 に記載の化合物。

【請求項 3 9】

R_1 が、5 位において小さな親油性置換基で置換されている 2,4-ジヒドロキシフェニルである請求項 3 6 に記載の化合物。

40

【請求項 4 0】

小さな親油性置換基がメチル、エチル、イソプロピル、イソブチル、tert-ブチル、クロロまたはプロモである請求項 3 9 に記載の化合物。

【請求項 4 1】

R_1 におけるヒドロキシ基が体内で開裂しヒドロキシ基を放出する基で保護されている請求項 2 9 または請求項 4 0 に記載の化合物。

【請求項 4 2】

保護基がアルキルカルボニルオキシまたはアルキルアミノカルボニルオキシ基である請求項 4 1 に記載の化合物。

50

【請求項 4 3】

保護基がメチルカルボニルオキシまたはイソプロピルアミノ-カルボニルオキシである請求項 4 1 に記載の化合物。

【請求項 4 4】

R_1 において p 、 r および s がそれぞれ 0 であり、かつ Q が任意に置換していてもよい炭素環または複素環である請求項 3 2 または 3 3 に記載の化合物。

【請求項 4 5】

Q が任意に置換していてもよいフェニルまたはピリジル環である請求項 4 4 に記載の化合物。

【請求項 4 6】

R_1 において p および s がそれぞれ 1 であり、かつ r が 0 である請求項 3 2 または 3 3 に記載の化合物。

【請求項 4 7】

R_1 において p 、 r および s のそれぞれが 1 である請求項 3 2 または 3 3 に記載の化合物。

【請求項 4 8】

R_1 において p および s がそれぞれ 0 であり、 r が 1 である請求項 3 2 または 3 3 に記載の化合物。

【請求項 4 9】

R_1 が式 (1 A) の基である請求項 1 ~ 4 8 のいずれか一つに記載の化合物。

【請求項 5 0】

R_1 が任意に置換していてもよい 2-、3-もしくは 4-ピリジル、2-もしくは 3-フラニル、2-もしくは 3-チエニルまたはチアゾリルである請求項 4 9 に記載の化合物。

【請求項 5 1】

R_1 に存在する任意の置換基がメトキシ、エトキシ、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、フルオロ、クロロ、ブロモおよびトリフルオロメチルから選択される請求項 5 0 に記載の化合物。

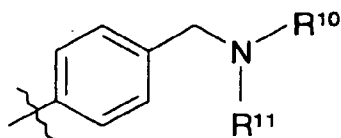
【請求項 5 2】

R_1 がメトキシ、エトキシ、フルオロ、クロロ、ブロモ、ピペラジニル、 N -メチルピペラジニルまたはピペリジニルで 4 位が置換したフェニルである請求項 4 9 に記載の化合物。

【請求項 5 3】

R_1 が部分構造：

【化 9】



【式中、置換アミノ基 $-NR^{10}R^{11}$ は溶解補助基である】

を有する請求項 3 2 ~ 4 9 のいずれか一つに記載の化合物。

【請求項 5 4】

溶解補助基がモルホリニル、ピペリジニル、ピペラジニル、ピロリジニル、エチルアミノ、イソプロピルアミノ、ジエチルアミノ、シクロヘキシルアミノ、シクロペンチルアミノ、メトキシエチルアミノ、ピペリジン-4-イル、 N -アセチルピペラジニル、メチルスルホニルアミノ、チオモルホリニル、チオモルホリニルジオキサイド、4-ヒドロキシエチルピペリジニルおよび 4-ヒドロキシピペリジニルから選択される請求項 5 3 に記載の化合物。

【請求項 5 5】

R_2 が式 $-\text{CONR}^A(\text{Alk})_2$ 、 R^A (ここで、

Alk は二価のアルキレン、アルケニレンまたはアルキニレン基、例えば $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-$ 、または $-\text{CH}_2\text{CCCH}_2-$ 基であり、この Alk 基は任意に置換されて

10

20

30

40

50

いてもよく、

n は0または1であり、

R^b は水素または $C_1 \sim C_6$ アルキルまたは $C_1 \sim C_6$ アルケニル基、例えばメチル、エチル、 n -もしくは iso -プロピルまたはアリルであり、

R^a はヒドロキシまたは任意に置換されていてもよい炭素環式、例えばヒドロキシおよび/またはクロロ-置換フェニルおよび3,4メチレンジオキシフェニル；あるいは複素環式、例えばピリジル、フリル、チエニル、 N -ピペラジニル、または N -モルホリニルであり、そのヘテロ環のいずれかは置換されることができるか、あるいは

R^a および R^b は、それらが結合している窒素と一緒にあってO、SおよびNから選択される1以上の追加のヘテロ原子を任意に含んでもよく、1以上の環状CもしくはN原子が任意に置換されていてもよい N -複素環、例えばモルホリノ、ピペリジニル、ピペラジニルおよび N -フェニルピペラジニルを含む N -複素環を形成する。]

のカルボキサミド基である請求項32～48のいずれか一つに記載の化合物。

【請求項56】

R_3 が水素、メチル、エチル、 n -もしくは iso -プロピル、トリフルオロメチル、ヒドロキシエチル、メチルスルホンアミノメチルまたは請求項55で定義したとおりのカルボキサミド基 $-CONR^b$ (Alk)。 R^a である請求項1～55のいずれか一つに記載の化合物。

【請求項57】

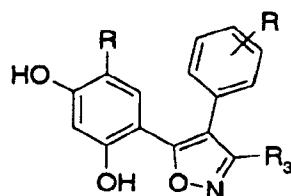
R_3 がエチルアミノカルボニルまたはイソプロピルアミノカルボニルである請求項32～55のいずれか一つに記載の化合物。

20

【請求項58】

化合物が式(ID)：

【化10】



30

(ID)

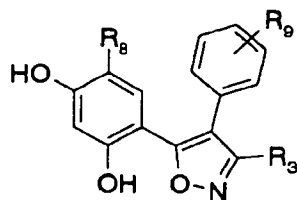
〔式中、各 R は独立して任意の置換基を表し、 R^b はカルボキサミド基を表す〕

またはその位置異性体式Bを有する請求項32に記載の化合物。

【請求項59】

化合物が式(IE)：

【化11】



40

(IE)

〔式中、 R_3 はカルボキサミド基を表し； R_9 は $-CH_2NR^{10}R^{11}$ または $-NR^{10}R^{11}$ （ここで、置換アミノ基 $-NR^{10}R^{11}$ は溶解補助基である）を表し；そして R_8 は任意の置換基を表す〕

50

またはその位置異性体式 B を有する請求項 32 に記載の化合物。

【請求項 60】

R₁ がエチルアミノカルボニル CH₃CH₂NHC(=O)-またはイソプロピルアミノカルボニル (C H₃)₂CHNHC(=O)-であり ; R₁ における置換アミノ基 -NR'¹R'¹ がモルホリニル、ピペリジニル、ピペラジニル、ピロリジニル、エチルアミノ、イソプロピルアミノ、ジエチルアミノ、シクロヘキシルアミノ、シクロペンチルアミノ、メトキシエチルアミノ、ピペリジン-4-イル、N-アセチルピペラジニル、N-メチルピペラジニル、メチルスルホニルアミノ、チオモルホリニル、チオモルホリニルジオキサイド、4-ヒドロキシエチルピペリジニルまたは4-ヒドロキシピペリジニルであり ; そして R₂ がエチル、イソプロピル、ブromoまたはクロロである請求項 59 に記載の化合物。

10

【請求項 61】

化合物が :

- 5-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピル-フェニル)-4-(4-モルホリン-4-イルメチル-フェニル)-イソオキサゾール-3-カルボン酸 エチルアミド
- 5-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピル-フェニル)-4-(4-ピペリジン-1-イルメチル-フェニル)-イソオキサゾール-3-カルボン酸 エチルアミド
- 4-(4-ジエチルアミノメチル-フェニル)-5-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピル-フェニル)-イソオキサゾール-3-カルボン酸 エチルアミド
- 5-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピル-フェニル)-4-[4-(4-メチル-ピペラジン-1-イルメチル)-フェニル]-イソオキサゾール-3-カルボン酸 エチルアミド
- 5-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピル-フェニル)-4-(4-エチルアミノメチル-フェニル)-イソオキサゾール-3-カルボン酸 エチルアミド
- 5-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピル-フェニル)-4-[4-(イソプロピルアミノ-メチル)-フェニル]-イソオキサゾール-3-カルボン酸 エチルアミド
- 4-(4-シクロヘキシルアミノメチル-フェニル)-5-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピル-フェニル)-イソオキサゾール-3-カルボン酸 エチルアミド
- 4-[4-(tert-ブチルアミノ-メチル)-フェニル]-5-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピル-フェニル)-イソオキサゾール-3-カルボン酸 エチルアミド
- 5-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピル-フェニル)-4-[4-[(2-メトキシ-エチルアミノ)-メチル]-フェニル]-イソオキサゾール-3-カルボン酸 エチルアミド
- 5-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピル-フェニル)-4-(4-モルホリン-4-イルメチル-フェニル)-イソオキサゾール-3-カルボン酸 イソプロピルアミド
- 5-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピル-フェニル)-4-[4-(4-メチル-ピペラジン-1-イルメチル)-フェニル]-イソオキサゾール-3-カルボン酸 イソプロピルアミド
- 5-(5-tert-ブチル-2,4-ジヒドロキシ-フェニル)-4-[4-(4-メチル-ピペラジン-1-イルメチル)-フェニル]-イソオキサゾール-3-カルボン酸 エチルアミド
- 5-(5-tert-ブチル-2,4-ジヒドロキシ-フェニル)-4-(4-ピペリジン-1-イルメチル-フェニル)-イソオキサゾール-3-カルボン酸 エチルアミド
- 5-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソブチル-フェニル)-4-(4-モルホリン-4-イルメチル-フェニル)-イソオキサゾール-3-カルボン酸 エチルアミド
- 5-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソブチル-フェニル)-4-(4-ピペリジン-1-イルメチル-フェニル)-イソオキサゾール-3-カルボン酸 エチルアミド
- 5-(5-tert-ブチル-2,4-ジヒドロキシ-フェニル)-4-(4-モルホリン-4-イルメチル-フェニル)-イソオキサゾール-3-カルボン酸 エチルアミド
- 5-(5-tert-ブチル-2,4-ジヒドロキシ-フェニル)-4-(4-ジエチルアミノメチル-フェニル)-イソオキサゾール-3-カルボン酸 エチルアミド
- 3-(5-クロロ-2,4-ジヒドロキシ-フェニル)-4-(4-モルホリン-4-イルメチル-フェニル)-イソオキサゾール-5-カルボン酸 エチルアミド
- 4-(4-ジエチルアミノメチル-フェニル)-5-(4,6-ジヒドロキシ-2'-メチル-ピフェニル-3-イル)-イソオキサゾール-3-カルボン酸 エチルアミド

20

30

40

50

4-(4-ジエチルアミノメチル-フェニル)-5-(4'-フルオロ-4,6-ジヒドロキシ-ピフェニル-3-イル)-イソオキサゾール-3-カルボン酸 エチルアミド

4-(4-ジエチルアミノメチル-フェニル)-5-(4,6-ジヒドロキシ-ピフェニル-3-イル)-イソオキサゾール-3-カルボン酸 エチルアミド

5-(2'-フルオロ-4,6-ジヒドロキシ-ピフェニル-3-イル)-4-(4-ピロリジン-1-イルメチル-フェニル)-イソオキサゾール-3-カルボン酸 エチルアミド

5-(4,6-ジヒドロキシ-ピフェニル-3-イル)-4-(4-モルホリン-4-イルメチル-フェニル)-イソオキサゾール-3-カルボン酸 エチルアミド

5-(2,4-ジヒドロキシ-5-フェネチル-フェニル)-4-(4-モルホリン-4-イルメチル-フェニル)-イソオキサゾール-3-カルボン酸 エチルアミド 10

5-(5-クロロ-2,4-ジヒドロキシ-フェニル)-4-(4-ピペリジン-1-イルメチル-フェニル)-イソオキサゾール-3-カルボン酸 イソプロピルアミド

4-(4-ジエチルアミノメチル-フェニル)-5-(5-エチル-2,4-ジヒドロキシ-フェニル)-イソオキサゾール-3-カルボン酸 エチルアミド

5-(5-エチル-2,4-ジヒドロキシ-フェニル)-4-[4-(4-メチル-ピペラジン-1-イルメチル)-フェニル]-イソオキサゾール-3-カルボン酸 エチルアミド

5-(5-エチル-2,4-ジヒドロキシ-フェニル)-4-(4-モルホリン-4-イルメチル-フェニル)-イソオキサゾール-3-カルボン酸 エチルアミド

5-(5-クロロ-2,4-ジヒドロキシ-フェニル)-4-(4-ジエチルアミノメチル-フェニル)-イソオキサゾール-3-カルボン酸 エチルアミド 20

5-(5-クロロ-2,4-ジヒドロキシ-フェニル)-4-[4-(4-メチル-ピペラジン-1-イルメチル)-フェニル]-イソオキサゾール-3-カルボン酸 エチルアミド

5-(5-クロロ-2,4-ジヒドロキシ-フェニル)-4-(4-モルホリン-4-イルメチル-フェニル)-イソオキサゾール-3-カルボン酸 エチルアミド

およびそれらの塩、水和物、溶媒和物ならびにプロドラッグから選択される請求項32に記載の化合物。

【請求項62】

ヒトまたは動物用医薬に使用するための請求項32～61のいずれか一つに記載の化合物。

【請求項63】

医薬的に許容される担持体と一緒に請求項32～61のいずれか一つに記載の化合物またはその塩、水和物または溶媒和物を含む医薬組成物。 30

【請求項64】

無菌の生理学的に許容される担持体、例えば生理的食塩水中の化合物が溶液または懸濁液の形態にある請求項63に記載の医薬組成物。

【請求項65】

無菌の生理的食塩水中の化合物が溶液または懸濁液の形態にある請求項63に記載の医薬組成物。

【請求項66】

イン ビトロでHSP90エンザイムと請求項32～61のいずれか一つに記載の化合物とを接触させることを含むHSP90活性阻害方法。 40

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、HSP90阻害活性を有する置換イソオキサゾール類、癌のようなHSP90活性の阻害に敏感である疾病に関連の医薬における該化合物類の使用、および該化合物類を含む医薬組成物に関する。

【背景技術】

【0002】

分子シャペロン(molecular chaperone)は、タンパク質の正しい高次構造形成およびコ 50

ンフォメーションを維持し、タンパク質合成と分解の間のバランスの調節において決定的である。それらは細胞増殖およびアポトーシスのような多くの重要な細胞性機能の調節において重要であることが示された(JollyおよびMorimoto, 2000; Smithら, 1998; Smith, 2001)。

【 0 0 0 3 】

熱ショックタンパク質(HSPs)

細胞が、熱ショック、アルコール、重金属および酸化的ストレスを含む多くの環境ストレスに曝されると、熱ショック蛋白質(HSPs)として一般に知られている多数のシャペロンが、細胞に蓄積する結果となる。HSPsの誘導は、初期ストレス傷害から細胞を保護し、再生を高め、そしてストレス耐性状態の維持を導く。しかしながら、ある種のHSPsは、正常な、ストレスのない状態のもとでは、重要な細胞蛋白質の成長への正しい折りたたみ、分解、局在および機能を調節することにより、主要な分子シャペロンの役割を果たすことも明らかとなっている。

【 0 0 0 4 】

細胞の発現、機能および局在において異なっている個々の遺伝子産物を有する多くのHSPs多重遺伝子族が存在する。それらは、分子量により、例えば、HSP70、HSP90およびHSP27のように分類される。

【 0 0 0 5 】

ヒトのいくつかの疾病は、蛋白質の誤った折りたたみの結果からもたらされ得る(Tytelら, 2001に概説; Smithら, 1998)。それゆえに、分子シャペロン機構を混乱させる治療の発展が有益であることが判る。ある病態(例えば、アルツハイマー病、プリオン病およびハンチントン舞踏病)において、誤って折りたたまれた蛋白質が、神経変性障害をもたらす蛋白質凝集の原因となり得る。そのうえ、誤って折りたたまれた蛋白質は、野生型蛋白質の機能の損失をもたらし、細胞内における分子および生理的な機能の非統制を導き得る。

【 0 0 0 6 】

HSPsは癌にも関係している。例えば、腫瘍の進行段階に関係のあるHSPsによる分化発現の証拠がある(Martinら, 2000; Conroyら, 1996; Kawanishiら, 1999; Jameelら, 1992; Hoangら, 2000; Lebeauら, 1991)。種々の重大な腫瘍形成経路でのHSP90の関与、そしてある種の抗癌活性を有する天然物が、この分子シャペロンを標的にしていることの発見の結果、HSPの機能を阻害すれば、癌治療に役立つかもしれないとの魅力的で新しい概念が、展開されてきた。最初の分子シャペロン阻害剤が、現在、臨床試験中である。

【 0 0 0 7 】

H S P 9 0

HSP90は、全細胞蛋白質の約1~2%を構成しており、通常は、他の多くの蛋白質の一つと結合して2量体として細胞中に存在している(例えば、Pratt, 1997参照)。それは、細胞生存のために必須のものであり、二元的なシャペロン機能を表す(Youngら, 2001)。それは、種々の環境ストレス、例えば熱ショックによって本来の立体構造が変化させられた後に多くの蛋白質と相互作用すること、適切な蛋白質の折りたたみを保証すること、および非特異的な凝集を防ぐことによって、細胞のストレス応答において重要な役割を果たしている(Smithら, 1998)。さらに、最近の結果は、HSP90は、多分、突然変異蛋白質の不適當な折りたたみを修正することにより、突然変異の影響を緩和する役割を果たすことも示唆している(RutherfordおよびLindquist, 1998)。

【 0 0 0 8 】

しかしながら、HSP90は、重要な調節の役割も有している。正常な生理的状态下、HSP90は、その小胞体ホモログのGRP94と一緒にあって、細胞内でハウスキーピングの役割も果たしており、いくつかの重要なクライアントプロテイン(client protein)の安定な立体構造および成熟を維持する。これらは、3グループに細分され得る:(a)ステロイドホルモン受容体、(b) Ser/Thrまたはチロシン・キナーゼ(例えば、ERBB2、RAF-1、CDK4およびLCK)、ならびに(c)明らかに無関連の蛋白質、例えば変種p53およびテロメラーゼhTERTの

触媒サブユニットの採集。これら全ての蛋白質は、細胞内の多くの生理学的および生化学的工程で、重要な調節の役割を果たしている。新規なHSP90クライアントプロテインが、絶えず同定されている。

【 0 0 0 9 】

ヒトにおいて、多く貯蔵されているHSP90ファミリーは、4つの遺伝子、すなわち、サイトソルHSP90 α およびHSP90 β アイソフォーム(Hickeyら、1989)、小胞体中のGRP94(Argonら、1999)およびミトコンドリア基質中のHSP75/TRAP1(Feltsら、2000)からなる。そのファミリー全メンバーは、同じような作用形態を有するが、細胞内でのそれらの局在により異なったクライアントプロテインと結合すると考えられる。例えば、ERBB2は、GRP94の特異的なクライアントプロテインであることが知られており(Argonら、1999)、そして1型10
腫瘍壊死因子受容体(TNFR1)およびRBは両方ともTRAP1のクライアントであることが示されている(Songら、1995; Chenら、1996)。

【 0 0 1 0 】

HSP90は、クライアントプロテインと調節蛋白質の間での一連の複合相互作用に関与している(Smithら、2001)。正確な分子についての詳細な説明は残っているが、過去数2~3年間に行われた生化学的およびX線結晶学的研究は、HSP90のシャペロン機能にますます詳細な洞察を与えた。

【 0 0 1 1 】

この問題に対する以前の議論に続いて、HSP90は、ATP加水分解に必須であるヌクレオチド結合ドメインの2量体の状態にあるATP-依存性分子シャペロンであり(Prodromouら、1997)、そして今度はこれがシャペロン機能に必須であることが、今明らかになっている(Prodromouら、2000a)。ATPとの結合は、N末端ドメイン同士を、互いにより近づけて接触しやすい状態にし、そして「クランプ機構(clamp mechanism)」として知られている立体構造の切替えをもたらす環状2量体構造の形成をもたらす(ProdromouおよびPearl、2000b)。

【 0 0 1 2 】

公知のHSP90阻害剤

発見されたHSP90阻害剤の最初のクラスは、ベンゾキノン アンサマイシン クラスであり、それはハービマイシンAおよびゲルダナマイシンを含んでいる。それらにより、v-Src腫瘍形成遺伝子で形質転換された繊維芽細胞の悪性の遺伝表現型が逆転することが示され(Ueharaら、1985)、次いで、インビトロ(Schulieら、1998)そしてインビボの動物モデル(Supkoら、1995)の両方で、強力な抗腫瘍活性を有することが示された。30

【 0 0 1 3 】

免疫沈降反応およびアフィニティマトリックスの研究は、ゲルダナマイシンの主作用機構がHSP90との結合であることを示した(Whitesellら、1994; SchulieおよびNeckers、1998)。その上、X線結晶学の研究は、ゲルダナマイシンがATPとの結合部位で競合してHSP90の内因性のATPアーゼ活性を阻害することを示した(Prodromouら、1997; Panaretouら、1998)。これは、次々にクライアントプロテインをシャペロニングできる、成熟した多重結合のHSP90複合体の形成を妨げる。その結果、クライアントプロテインは、ユビキチンプロテアソーム経路を経る分解に対する標的にされる。17-アリルアミノ、17-デメトキシ40
ゲルダナマイシン(17AAG)は、クライアントプロテインを涸渇させるHSP90阻害作用ならびに培養細胞および異種移植片モデルにおける抗腫瘍活性を維持している(Schulieら、1998; Kellandら、1999)が、肝毒性はゲルダナマイシンよりも著しく低い(Pageら、1997)。17AAGは、現在、フェーズI臨床試験で評価されている。

【 0 0 1 4 】

ラジシコール(radicicol)は、v-Srcおよびv-Ha-Rasにより形質転換された繊維芽細胞の悪性の遺伝表現型を逆転することが示された大環状抗生物質である(Kwonら、1992; Zhaoら、1995)。HSP90阻害の結果として、多くのシグナル蛋白質を分解することが示された(Schulieら、1998)。X線結晶学のデータにより、ラジシコールもまたHSP90のN末端ドメインに結合し、内因性ATPアーゼ活性を阻害することが確認された(Roeら、1998)。ラジシコ 50

ールは、化合物が不安定な化学的特性により、インビボでは抗腫瘍活性を欠いている。

【 0 0 1 5 】

クマリン抗生物質は、HSP90のものと一致するATP結合部位においてバクテリアのDNAジャイレースに結合することが知られている。クマリン、ノボピオシンは、HSP90のカルボキシ末端、すなわちN-末端で結合するベンゾキノン アンサマイシン類およびラジシコールにより占められる部位とは異なった部位で結合することが示された(Marcuら、2000b)。しかしながら、これはさらにHSP90機能の阻害、およびHSP90でシャペロンされる多くのシグナル蛋白質の分解に帰結した(Marcuら、2000a)。

【 0 0 1 6 】

ゲルダナマイシンは、ノボピオシンに次いで、HSP90に結合できない。これは、NおよびC末端ドメインの間に何らかの相互作用が存在しなければならぬことを示唆しており、両部位が、HSP90シャペロンの性質にとって重要である見解と一致している。

【 0 0 1 7 】

プリンをベースとするHSP90阻害剤、PU3は、ERBB2を含むシグナル分子の分解をもたらし、そして乳癌細胞における細胞周期停止や分化を生じることが示されている(Chiosisら、2001)。

【 0 0 1 8 】

治療標的としてのHSP90

分子シャペロンHSP90が、腫瘍の遺伝表現型を誘導する際に極めて重要である多くのシグナル経路を調節することに関わっていること、およびある種の生物活性天然物が、HSP90への活性を経てそれらの効果を発揮することの発見により、現在、分子シャペロンHSP90が抗癌剤開発のための新規な標的として、評価されている(Neckersら、1999)。

【 0 0 1 9 】

ゲルダナマイシン、17AAGおよびラジシコールの最も重要な作用機序は、蛋白質のN-末端ドメインに存在しているATP結合部位でHSP90と結合することであり、そして、それがHSP90の内因性ATPアーゼ活性の阻害を導く(例えばProdromouら、1997; Stebbinsら、1997; Panaretouら、1998を参照)。

【 0 0 2 0 】

HSP90 ATPアーゼ活性の阻害は、コ-シャペロンの補充を妨害し、ユビキチン-プロテアソーム経路を経る分解に対してクライアントプロテインを標的とするHSP90ヘテロ複合体型の形成を促進する(例えばNeckersら、1999; Kellandら、1999を参照)。

【 0 0 2 1 】

HSP90阻害剤を用いる治療は、癌において根本的に重要なプロセスである細胞増殖、細胞周期調節およびアポトーシスに関与する重要な蛋白質の選択的分解を導く。

【 0 0 2 2 】

HSP90機能の阻害は、根本的に重要で、そして癌において一般に規制できないプロセスの、細胞増殖、細胞周期調節およびアポトーシスに関与する重要なシグナル蛋白質の選択的な分解を引き起こすことが示されている(例えばHosteinら、2001を参照)。臨床で使用するために、この標的に対して医薬を開発するための魅力的な根拠は、形質転換された遺伝表現型と関連する蛋白質を同時に涸渇することにより、強力な抗腫瘍効果を得ることができ、癌細胞対正常細胞に対して治療的利点を達成できることである。HSP90阻害のこれら下流の事象は、培養細胞および動物モデルにおけるHSP90阻害剤の抗腫瘍活性の原因であると信じられている(例えば、Schulzeら、1998; Kellandら、1999参照)。

【 0 0 2 3 】

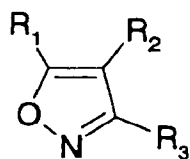
発明の簡単な説明

本発明はHSP90阻害剤として、例えば癌細胞増殖の阻害のための置換イソオキサゾール化合物のクラスの使用に関する。本発明はそれ自体新規なイソオキサゾール化合物およびそれらを含む医薬組成物にも関する。

【 0 0 2 4 】

発明の詳細な説明

本発明によれば、H S P 9 0 活性の阻害用組成物の製造における、式(A)または(B) :
【化 1】



(A)



(B)

【 0 0 2 5 】

【 式中、

R_i は、式 (I A) :



(ここで、何れかの共存できる組合せで(in any compatible combination)、

Ar' は任意に置換していてもよいアリールまたはヘテロアリール基であり、

Alk' および Alk' は任意に置換していてもよい二価の C₁ ~ C₆ アルキレンまたは C₁ ~ C₆ アルケニレン基であり、

p, r および s は独立して 0 または 1 であり、

【 0 0 2 6 】

Z は -O-, -S-, -(C=O)-, -(C=S)-, -SO₂-, -C(=O)O-, -C(=O)NR^A-, -C(=S)NR^A-, -SO₂NR^A-, -NR^AC(=O)-, -NR^ASO₂- or -NR^A- (ここで、R^A は水素または C₁ ~ C₆ アルキルである) であり、そして

Q は水素または任意に置換していてもよい炭素環式もしくは複素環式基である) の基であり、

【 0 0 2 7 】

R_i は (i) R_i に関して定義したとおりである式 (I A) の基 ;

(ii) カルボキサミド基 ; または

(iii) 非芳香族炭素環または複素環 (ここで、環炭素および/または環窒素は式 -(Alk')_p-(Z)_r-(Alk')_s-Q (ここで、Q, Alk', Alk', Z, p, r および s は基 (I A) に関して上記で 30 定義したとおりである) の基により任意に置換されていてもよい) ; そして

【 0 0 2 8 】

R_i は水素、任意に置換していてもよいシクロアルキル、シクロアルケニル、C₁ ~ C₆ アルキル、C₁ ~ C₆ アルケニルもしくは C₁ ~ C₆ アルキニルであるか ; またはカルボキシ、カルボキサミドもしくはカルボキシエステル基である]

の化合物またはそれらの塩、N-オキサイド、水和物もしくは溶媒和物、あるいはそれらのプロドラッグの使用が提供される。

【 0 0 2 9 】

一般に、式 (I) に関連して上記で定義した化合物のクラスは新規であると信じられており、本発明はそのクラスおよびそれらの塩、水和物および溶媒和物、ならびにそれらのプロドラッグの新規なメンバー全部を含む。 40

【 0 0 3 0 】

ここで用いられている :

用語「カルボキシ基」は式 -COOH の基をさし ;

用語「カルボキシエステル基」は式 -COOR (ここで、R はヒドロキシ化合物 ROH に実際または概念的に由来する基である) をさし ; そして

用語「カルボキサミド基」は式 -CONR₁R₂ (ここで、-NR₁R₂ はアンモニアまたはアミン HN R₁R₂ に実際または概念的に由来する第 1 級または 2 級 (環式を含む) アミノ基である) をさす。

【 0 0 3 1 】

ここで用いられている用語「(C_a~C_b)アルキル」(ここで、aおよびbは整数である)は、炭素原子a~bを有する直鎖または分枝鎖状アルキル基をさす。したがって、aが1であり、bが6であるとき、例えばこの用語はメチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、t-ブチル、n-ペンチルおよびn-ヘキシルを含む。

【 0 0 3 2 】

ここで用いられている用語「二価の(C_a~C_b)アルキレン基」(ここで、aおよびbは整数である)は、炭素原子a~bおよび2つの満たされていない結合価を有する飽和炭化水素鎖をさす。

【 0 0 3 3 】

ここで用いられている用語「(C_a~C_b)アルケニル」(ここで、aおよびbは整数である)は炭素原子a~bを有し、例えばエテニルまたはアリルを含むEまたはZ配置の二重結合を少なくとも一つ含む直鎖または分枝鎖状アルケニル基をさす。 10

【 0 0 3 4 】

ここで用いられている用語「二価の(C_a~C_b)アルケニレン基」(ここで、aおよびbは整数である)は炭素原子a~b、少なくとも一つの二重結合および2つの満たされていない結合価を有する炭化水素鎖をさす。

【 0 0 3 5 】

ここで用いられている用語「(C_a~C_b)アルキニル」(ここで、aおよびbは整数である)は炭素原子a~bを有し、少なくとも一つの三重結合を含み、例えば、エチニルおよび2-プロピニルを含む直鎖または分枝鎖状アルキニル基をさす。 20

【 0 0 3 6 】

ここで用いられている用語「二価の(C_a~C_b)アルキニレン基」(ここで、aおよびbは整数である)は炭素原子a~bを有し、少なくとも一つの三重結合および2つの満たされていない結合価を有する直鎖または分枝鎖状アルキニル基をさす。

【 0 0 3 7 】

ここで用いられている用語「シクロアルキル」は炭素原子3~8を有し、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルおよびシクロオクチルを含む飽和炭素環式基をさす。

【 0 0 3 8 】

ここで用いられている用語「シクロアルケニル」は炭素原子3~8を有し、例えば、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘプテニルおよびシクロオクテニルを含む少なくとも一つの二重結合を含む炭素環式基をさす。 30

【 0 0 3 9 】

ここで用いられている用語「アリール」はモノ-、ビ-またはトリ-サイクリック炭素環式芳香族基をさす。そのような基の実例はフェニル、ピフェニルおよびナフチルである。

【 0 0 4 0 】

ここで用いられている用語「炭素環式」はその環原子が全て炭素である環式基をさし、単環式アリール、シクロアルキルおよびシクロアルケニル基を含む。

【 0 0 4 1 】

ここで用いられている用語「ヘテロアリール」はS、NおよびOから選択される1以上のヘテロ原子を含むモノ-、ビ-またはトリ-サイクリック芳香族基をさす。そのような基の実例はチエニル、ベンズチエニル、フリル、ベンズフリル、ピロリル、イミダゾリル、ベンズイミダゾリル、チアゾリル、ベンズチアゾリル、イソチアゾリル、ベンズイソチアゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、ベンズオキサゾリル、イソキサゾリル、ベンズイソキサゾリル、イソチアゾリル、トリアゾリル、ベンズトリアゾリル、チアジアゾリル、オキサジアゾリル、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、トリアジニル、インドリルおよびインダゾリルである。 40

【 0 0 4 2 】

ここで用いられている非制限的用語「ヘテロサイクリル」または「ヘテロサイクリック」は上記で定義したような「ヘテロアリール」を含み、かつ特にS、NおよびOから選択 50

される一つ以上のヘテロ原子を含むモノ-、ビ-またはトリ-サイクリックな非芳香族基を意味し、もう一つのそのような基またはモノサイクリックな炭素環式基に共有結合している一つ以上のそのようなヘテロ原子を含むモノサイクリックな非芳香族基からなる基である。そのような基の実例はピロリル、フラニル、チエニル、ピペリジニル、イミダゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、チアゾリル、チアジアゾリル、ピラゾリル、ピリジニル、ピロリジニル、ピリミジニル、モルホリニル、ピペラジニル、インドリル、モルホリニル、ベンズフラニル、ピラニル、イソキサゾリル、ベンズイミダゾリル、メチレンジオキシフェニル、エチレンジオキシフェニル、マレイミドおよびスクシンイミド基である。

【 0 0 4 3 】

それが存在する前後において特に明記されていない限り、ここではいずれの部分でも適用されている用語「置換されている」は4つまでの両立できる置換基で置換されていることを意味し、その各々は独立して、例えば、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシ、ヒドロキシ、ヒドロキシ $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、メルカプト、メルカプト $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキルチオ、ハロ(フルオロ、ブロモおよびクロロを含む)、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、ニトロ、ニトリル(-CN)、オキソ、フェニル、-COOH、-COOR^A、-COR^A、-SO₂R^A、-CONH₂、-SO₂NH₂、-CONHR^A、-SO₂NHR^A、-CONR^AR^B、-SO₂NR^AR^B、-NH₂、-NHR^A、-NR^AR^B、-OCONH₂、-OCONHR^A、-OCONR^AR^B、-NHCOR^A、-NHCOOR^A、-NR^BCOOR^A、-NHSO₂OR^A、-NR^BSO₂OH、-NR^BSO₂OR^A、-NHCONH₂、-NR^ACONH₂、-NHCONHR^B、-NR^ACONHR^B、-NHCONR^AR^Bまたは-NR^ACONR^AR^B (ここで、R^AおよびR^Bは独立して $(C_1 \sim C_6)$ アルキル基である)であり得る。

20

【 0 0 4 4 】

「任意の置換基」は上記の置換基群の一つであり得る。上記の置換基の $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、ハロ、トリフルオロメチル、トリフルオロメトキシ、トリフルオロメチルスルホニルおよびフェニルは最も一般的に親油性としてみなされている。アルキル基を含む記載されたその他の置換基は存在する特定のアルキル基によって親油性であり得る。

【 0 0 4 5 】

ここで用いられている用語「塩」は塩基付加塩、酸付加塩および第4級塩を含む。酸性である本発明の化合物は、水酸化アルカリ金属、例えば水酸化ナトリウムおよびカリウム；水酸化アルカリ土類金属、例えば水酸化カルシウム、バリウムおよびマグネシウムのような塩基と；有機塩基、例えばN-メチル-D-グルカミン、コリン トリス(ヒドロキシメチル)アミノ-メタン、L-アルギニン、L-リジン、N-エチルピペリジン、ジベンジルアミンなどと医薬的にまたは動物薬的に許容される塩を含む塩を形成できる。

30

【 0 0 4 6 】

塩基性であるこれらの化合物(I)は、無機酸、例えば塩酸もしくは臭化水素酸のようなハロゲン化水素酸、硫酸、硝酸またはリン酸などと、そして有機酸、例えば酢酸、酒石酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸、リンゴ酸、サリチル酸、クエン酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、安息香酸、ベンゼンスルホン酸、グルタミン酸、乳酸およびマンデル酸などと、医薬的または動物薬的に許容される塩を含む塩を形成できる。

【 0 0 4 7 】

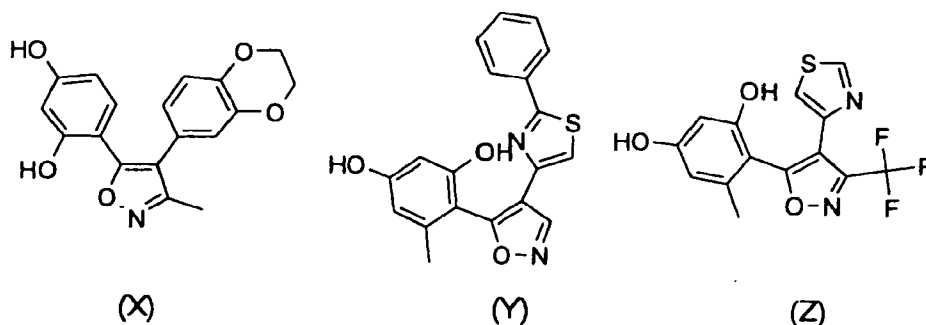
置換基に関連してここで用いられている用語「親油性」は、正の置換基疎水性定数(π)を有することを意味する。 $(\pi$ にとって正の値は、置換基が水素より親油性であることを示すのに対し、負の値はより低い親油性、すなわち水素より親水性であることを示す)。

本発明のいくつかの化合物は、不斉炭素原子の存在により、一つ以上の実際のまたは潜在的なキラル中心を有する。いくつかの不斉炭素原子の存在は、各々のキラル中心でのRまたはS立体化学を有する、多くのジアステレオマーを生じさせる。本発明は、そのようなジアステレオマーおよびそれらの混合物の全てを含む。

【 0 0 4 8 】

本発明の一つの観点では、市場で入手可能な次の3つの化合物(X)、(Y)および(Z)：

【化 2】



10

を除く、上記の式(A)または(B)の化合物およびそれらの塩、N-オキサイド、水和物または溶媒和物ならびにそれらのプロドラッグを含む。

【 0 0 4 9 】

これらの除外を条件として、本発明は、特に、置換基 R_1 、 R_2 および R_3 が「基 R_1 」、「基 R_2 」および「基 R_3 」と見出しをつけた次のセクションで論じ、かつ明確にしたとおりのものを含む。

もう一つの観点は、HSP90活性阻害に応答する疾患の治療のためのそのような化合物の使用を含む。

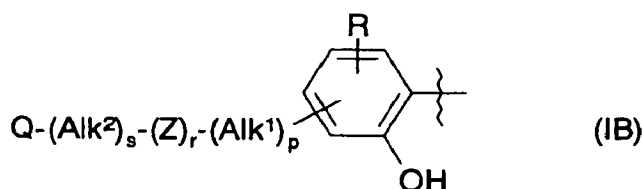
【 0 0 5 0 】

20

基 R_1

一般に、 R_1 基に存在する基 Ar' は、好ましくはイソオキサゾール環に対するフェニル環の結合に関して2位にヒドロキシ基がある任意の置換基の一つで任意に置換されていてもよいフェニルであることが目下のところ好ましい。言い換えれば、基 R_1 は好ましくは式(I B)：

【化 3】



30

【式中、 Alk^1 、 Alk^2 、 p 、 r 、 s 、 Z および Q は R_1 に関して上記で定義したとおりであり、 R は1以上の任意の置換基を表す】

を有する。

【 0 0 5 1 】

そのような構造において、ヒドロキシ基に隣接する環炭素原子が未置換であるものがさらに好ましい。以下に続く R_1 のさらなる議論において、この優先が、記載されている他の可能性に加えて適応される。

【 0 0 5 2 】

40

本発明が関与する最も単純な構造において、 p 、 r および s のそれぞれが0であり得、 Q が水素であり得るので、 R_1 は任意に置換していてもよいアリールまたはヘテロアリールである。そのような場合に、 R_1 は例えば、任意に置換されていてもよいフェニル、好ましくは、例えば1以上のヒドロキシ、メチル、エチル、メトキシ、エトキシ、クロロまたはブロモによりさらに置換されていてもよい2-ヒドロキシフェニルであり得る。今のところ R_1 が、例えばメチル、エチル、イソプロピル、イソブチル、tert-ブチル、クロロまたはブロモ、特にエチル、イソプロピルまたはクロロのようにtert-ブチルのものに等しいか、またはより小さい分子容を有する小さな親油性置換基で5位が置換されている2,4-ジヒドロキシフェニルである化合物が好ましい。

【 0 0 5 3 】

50

そのような5-置換体、本発明の2,4-ジヒドロキシフェニル化合物において、ヒドロキシ基は体内で開裂し、ヒドロキシ基を放出する基により保護され得る。ヒドロキシに開裂するこの種の公知のプロドラッグ型の基はメチルカルボニルオキシのようなアルキルカルボニルオキシ基およびジアルキアミノ-またはイソプロピルアミノ-カルボニルオキシのようなアルキルアミノカルボニルオキシ基を含む。

【 0 0 5 4 】

本発明が関与するその他の単純な構造において、p、rおよびsは再びそれぞれ0であり得、Qは任意に置換されていてもよい炭素環または複素環、例えばフェニル環またはピリジル環であり得る。そのような場合に、Qは任意に置換されていてもよいAr'環における直接置換基である。

10

【 0 0 5 5 】

本発明が関与するより複雑な構造において、p、rおよびsの1以上が1であり得、Qは水素または任意に置換されていてもよい炭素環または複素環であり得る。例えば、pおよび/またはsが1であり得、rが0である得るので、Qはアルキレンまたはアルケニレン基、例えばC₁~C₆アルキレン基によりAr'に結合しており、それは任意に置換されていてもよい。その他の場合に、p、rおよびsのそれぞれは1であり得、その場合にQはヘテロ原子含有Z基により中断されているアルキレンまたはアルケニレン基によりAr'に結合している。さらにその他の場合には、pおよびsは0であり得、rが1であり得、その場合Qはヘテロ原子含有Z基を介してAr'に結合している。

上記のタイプのR₁基の具体例はこの中の実施例の化合物中に存在する。

20

【 0 0 5 6 】

基 R₁

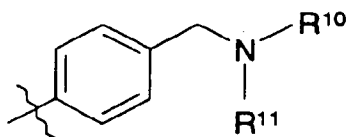
R₁がタイプ(i)、すなわち式(IA)の基である場合、例はフェニル、2-, 3-もしくは4-ピリジル、2-もしくは3-フラニル、2-もしくは3-チエニルおよびチアゾリル(ここで、任意の置換基は「置換」の定義において上記のもののいずれか、例えばメトキシ、エトキシ、メチレンジオキシ、エチレンジオキシ、フルオロ、クロロ、プロモおよびトリフルオロメチルを含む)を含む。例えばR₁はメトキシもしくはエトキシのようなC₁~C₆アルコキシ、またはフルオロ、クロロ、プロモ、ピペラジニル、N-メチルピペラジニルもしくはピペリジニルにより4位で置換されているフェニルであり得る。

30

【 0 0 5 7 】

今のところ、好ましいR₁置換基は、部分構造：

【化4】



[式中、置換アミノ基 -NR¹⁰R¹¹は溶解補助基である]
を有するものを含む。

【 0 0 5 8 】

40

医薬品化学においては、そのような多くの溶解補助基が公知である。例はモルホリニル、ピペリジニル、ピペラジニル、ピロリジニル、エチルアミノ、イソプロピルアミノ、ジエチルアミノ、シクロヘキシルアミノ、シクロペンチルアミノ、メトキシエチルアミノ、ピペリジン-4-イル、N-アセチルピペラジニル、メチルスルホニルアミノ、チオモルホリニル、チオモルホリニルジオキサイド、4-ヒドロキシエチルピペリジニルおよび4-ヒドロキシピペリジニルを含む。

【 0 0 5 9 】

我々の同時係属国際出願第PCT/GB2003/005275号は、本発明が関連し、類似のやり方でHSP90標的に結合すると信じられているイソオキサゾールに類似のHSP90を阻害するピラゾール化合物を開示している。これらのピラゾール化合物は本イソオキサゾールのR₁に相当

50

する位置にカルボキサミド基を有している。このゆえに、本イソオキサゾール中の R_1 が上記タイプ(ii)のカルボキサミド基であるとき、例はPCT/GB2003/005275のピラゾール化合物に存在するもの、例えば、式-CONR^a(Alk)_n, R^a : (ここで、

【 0 0 6 0 】

Alkは二価のアルキレン、アルケニレンまたはアルキニレン基、例えば-CH₂-、-CH₂CH₂-、-CH₂CH₂CH₂-、-CH₂CH=CH-、または-CH₂CCCH₂-基であり、Alk基は任意に置換されていてもよく、

nは0または1であり、

R^aは水素またはC₁~C₆アルキルまたはC₁~C₆アルケニル基、例えばメチル、エチル、n-もしくはiso-プロピルまたはアリルであり、

R^aはヒドロキシまたは任意に置換されていてもよい炭素環式、例えばヒドロキシおよび/またはクロロ-置換フェニルおよび3,4メチレンジオキシフェニル；あるいは複素環式、例えばピリジル、フリル、チエニル、N-ピペラジニル、またはN-モルホリニルであり、そのヘテロ環のいずれかは置換されることができるか、あるいは、

【 0 0 6 1 】

R^aおよびR^bは、それらが結合している窒素と一緒にあってO、SおよびNから選択される1以上の追加のヘテロ原子を任意に含んでもよく、1以上の環状CもしくはN原子が任意に置換されていてもよいN-複素環、例えばモルホリノ、ピペリジニル、ピペラジニルおよびN-フェニルピペラジニルを含むN-複素環を形成する。)

のカルボキサミドを含む。

【 0 0 6 2 】

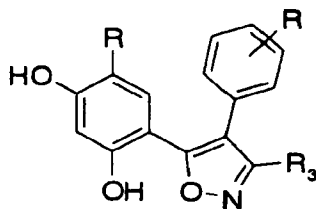
基 R₂

R₂は、例えば水素、メチル、エチル、n-またはiso-プロピル、トリフルオロメチル、ヒドロキシエチル、メチルスルホンアミノメチル、またはR₂のための上記のようなカルボキサミド基 -CONR^a(Alk)_n, R^aであり得る。カルボキサミド基が好ましく、特にエチルアミノカルボニルおよびイソプロピルアミノカルボニルが好ましい。

【 0 0 6 3 】

本発明が関与する特定の一部の化合物は、式(I D)：

【化 5】



(ID)

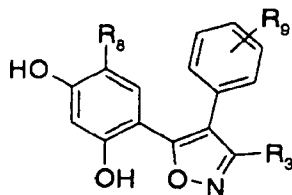
[式中、各Rは独立して任意の置換基を表し、R^aはカルボキサミド基を表す]

ならびにそれらの位置異性体式Bのもの、およびそれらの塩、溶媒和物および水和物、ならびにそれらのプロドラッグからなる。

【 0 0 6 4 】

本発明が関与する好ましい一部の化合物は、式(I E)：

【化 6】



(IE)

10

(ここで、

R_1 は (エチルアミノカルボニル $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{NHC}(=\text{O})$ -またはイソプロピルアミノカルボニル (CH_3), $\text{CH}_2\text{NHC}(=\text{O})$ -のような)カルボキサミド基を表し; R_2 は $-\text{CH}_2\text{NR}^{1'0}\text{R}^{1'1}$ または $-\text{NR}^{1'0}\text{R}^{1'1}$ (ここで、置換アミノ基 $-\text{NR}^{1'0}\text{R}^{1'1}$ は (モルホリニル、ピペリジニル、ピペラジニル、ピロリジニル、エチルアミノ、イソプロピルアミノ、ジエチルアミノ、シクロヘキシルアミノ、シクロペンチルアミノ、メトキシエチルアミノ、ピペリジン-4-イル、N-アセチルピペラジニル、N-メチルピペラジニル、メチルスルホニルアミノ、チオモルホリニル、チオモルホリニル-ジオキサイド、4-ヒドロキシエチルピペリジニルおよび4-ヒドロキシピペリジニル、のような)溶解補助基である)を表し; そして R_3 は任意の置換基、(エチル、イソプロピル、プロモまたはクロロのような)特に小さな親油性の基を表す)

20

ならびにそれらの位置異性体式 B のもの、およびそれらの塩、溶媒和物および水和物、ならびにそれらのプロドラッグからなる。

【0065】

本発明が関与する特定の化合物は実施例のもの、特に、以下:

5-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピル-フェニル)-4-(4-モルホリン-4-イルメチル-フェニル)-イソオキサゾール-3-カルボン酸 エチルアミド

5-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピル-フェニル)-4-(4-ピペリジン-1-イルメチル-フェニル)-イソオキサゾール-3-カルボン酸 エチルアミド

4-(4-ジエチルアミノメチル-フェニル)-5-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピル-フェニル)-イソオキサゾール-3-カルボン酸 エチルアミド 30

5-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピル-フェニル)-4-[4-(4-メチル-ピペラジン-1-イルメチル)-フェニル]-イソオキサゾール-3-カルボン酸 エチルアミド

5-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピル-フェニル)-4-(4-エチルアミノメチル-フェニル)-イソオキサゾール-3-カルボン酸 エチルアミド

【0066】

5-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピル-フェニル)-4-[4-(イソプロピルアミノ-メチル)-フェニル]-イソオキサゾール-3-カルボン酸 エチルアミド

4-(4-シクロヘキシルアミノメチル-フェニル)-5-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピル-フェニル)-イソオキサゾール-3-カルボン酸 エチルアミド 40

4-[4-(tert-ブチルアミノ-メチル)-フェニル]-5-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピル-フェニル)-イソオキサゾール-3-カルボン酸 エチルアミド

5-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピル-フェニル)-4-[4-[(2-メトキシ-エチルアミノ)-メチル]-フェニル]-イソオキサゾール-3-カルボン酸 エチルアミド

5-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピル-フェニル)-4-(4-モルホリン-4-イルメチル-フェニル)-イソオキサゾール-3-カルボン酸 イソプロピルアミド

【0067】

5-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピル-フェニル)-4-[4-(4-メチル-ピペラジン-1-イルメチル)-フェニル]-イソオキサゾール-3-カルボン酸 イソプロピルアミド

5-(5-tert-ブチル-2,4-ジヒドロキシ-フェニル)-4-[4-(4-メチル-ピペラジン-1-イルメチル)-フェニル]-イソオキサゾール-3-カルボン酸 イソプロピルアミド 50

ル)-フェニル]-イソオキサゾール-3-カルボン酸 エチルアミド

5-(5-tert-ブチル-2,4-ジヒドロキシ-フェニル)-4-(4-ピペリジン-1-イルメチル-フェニル)-イソオキサゾール-3-カルボン酸 エチルアミド

5-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソブチル-フェニル)-4-(4-モルホリン-4-イルメチル-フェニル)-イソオキサゾール-3-カルボン酸 エチルアミド

5-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソブチル-フェニル)-4-(4-ピペリジン-1-イルメチル-フェニル)-イソオキサゾール-3-カルボン酸 エチルアミド

【 0 0 6 8 】

5-(5-tert-ブチル-2,4-ジヒドロキシ-フェニル)-4-(4-モルホリン-4-イルメチル-フェニル)-イソオキサゾール-3-カルボン酸 エチルアミド

10

5-(5-tert-ブチル-2,4-ジヒドロキシ-フェニル)-4-(4-ジエチルアミノメチル-フェニル)-イソオキサゾール-3-カルボン酸 エチルアミド

3-(5-クロロ-2,4-ジヒドロキシ-フェニル)-4-(4-モルホリン-4-イルメチル-フェニル)-イソオキサゾール-5-カルボン酸 エチルアミド

4-(4-ジエチルアミノメチル-フェニル)-5-(4,6-ジヒドロキシ-2'-メチル-ビフェニル-3-イル)-イソオキサゾール-3-カルボン酸 エチルアミド

4-(4-ジエチルアミノメチル-フェニル)-5-(4'-フルオロ-4,6-ジヒドロキシ-ビフェニル-3-イル)-イソオキサゾール-3-カルボン酸 エチルアミド

【 0 0 6 9 】

4-(4-ジエチルアミノメチル-フェニル)-5-(4,6-ジヒドロキシ-ビフェニル-3-イル)-イソオキサゾール-3-カルボン酸 エチルアミド

20

5-(2'-フルオロ-4,6-ジヒドロキシ-ビフェニル-3-イル)-4-(4-ピロリジン-1-イルメチル-フェニル)-イソオキサゾール-3-カルボン酸 エチルアミド

5-(4,6-ジヒドロキシ-ビフェニル-3-イル)-4-(4-モルホリン-4-イルメチル-フェニル)-イソオキサゾール-3-カルボン酸 エチルアミド

5-(2,4-ジヒドロキシ-5-フェネチル-フェニル)-4-(4-モルホリン-4-イルメチル-フェニル)-イソオキサゾール-3-カルボン酸 エチルアミド

5-(5-クロロ-2,4-ジヒドロキシ-フェニル)-4-(4-ピペリジン-1-イルメチル-フェニル)-イソオキサゾール-3-カルボン酸 イソプロピルアミド

【 0 0 7 0 】

30

4-(4-ジエチルアミノメチル-フェニル)-5-(5-エチル-2,4-ジヒドロキシ-フェニル)-イソオキサゾール-3-カルボン酸 エチルアミド

5-(5-エチル-2,4-ジヒドロキシ-フェニル)-4-[4-(4-メチル-ピペラジン-1-イルメチル)-フェニル]-イソオキサゾール-3-カルボン酸 エチルアミド

5-(5-エチル-2,4-ジヒドロキシ-フェニル)-4-(4-モルホリン-4-イルメチル-フェニル)-イソオキサゾール-3-カルボン酸 エチルアミド

5-(5-クロロ-2,4-ジヒドロキシ-フェニル)-4-(4-ジエチルアミノメチル-フェニル)-イソオキサゾール-3-カルボン酸 エチルアミド

5-(5-クロロ-2,4-ジヒドロキシ-フェニル)-4-[4-(4-メチル-ピペラジン-1-イルメチル)-フェニル]-イソオキサゾール-3-カルボン酸 エチルアミド

40

【 0 0 7 1 】

5-(5-クロロ-2,4-ジヒドロキシ-フェニル)-4-(4-モルホリン-4-イルメチル-フェニル)-イソオキサゾール-3-カルボン酸 エチルアミド

のもの、ならびにそれらの塩、N-オキサイド、水和物および溶媒和物ならびにプロドラッグを含む。

【 0 0 7 2 】

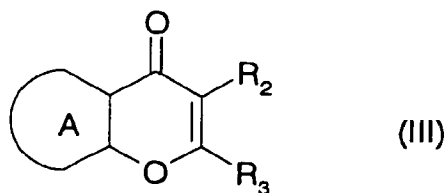
本発明が関与する化合物は、この中の製造例およびそれらに類似の方法のような文献の方法により製造できる。

【 0 0 7 3 】

例えば、式(I A)のいくつかの化合物はヒドロキシルアミンと式(I I I)：

50

【化 7】



〔式中、環 A は化合物 (I A) の基 R₁ に相当し、R₂ および R₃ は式 (I) に関して定義したとおりである〕

の化合物との反応により製造できる。

10

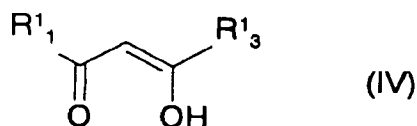
【0074】

この方法で製造される化合物は、次いで所望の置換基を導入するために化学的に修飾され、式 (A) のその他の化合物を生ずる。例えば、R₁ がフェニル環であり、既に任意に置換基を保持しているところで、プロモ置換基の導入は、sp²結合によるプロモ部位におけるその他の置換基の導入をしばしば可能にする。

【0075】

式 (A) のいくつかの化合物へのもう一つの経路において、イソオキサゾール環は、ヒドロキシルアミンを用いる化合物 (I V) :

【化 8】

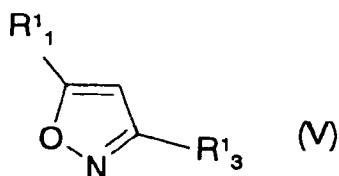


20

〔式中、R'₁ および R'₃ は上記で定義した置換基クラス R₁ および R₃ のメンバーである〕の反応により、イソオキサゾール (V) :

【0076】

【化 9】



30

を生じ、その後追加の置換基 R₂ (例えば (V) における環炭素のプロム化またはヨウ素化および sp²結合) の導入、および/またはイソオキサゾールの合成された R'₁、R'₃ および R₂ 置換基の修飾が続く。

【0077】

その上、いくつかのイソオキサゾール位置異性体 (B) は三フッ化ホウ素トリメチルオキシニウムとの反応によりイソオキサゾール (A) から製造され、再びこのようにして製造された化合物は、次いで所望の置換基を導入するために化学的に修飾され、式 (I A) の他の化合物を生じる。

40

【0078】

上記の合成の間に、ヒドロキシのようないずれの反応性の基も保護し、後に脱保護することが所望され得ると理解される。さらなる合成の詳細は、この中の実施例に記載される。

【0079】

本発明の化合物は HSP90 の阻害剤であり、したがって、HSP90 活性の阻害に応答する疾病、例えば癌 ; C 型肝炎 (HCV) のようなウイルス性疾患 (Waxman, 2002) ; 移植におけるような免疫抑制 (Bijlmakers, 2000 および Yorgin, 2000) ; 慢性関節リウマチ、喘息、多発性硬

50

化症(MS)、1型糖尿病、狼瘡、乾癬および炎症性腸疾患のような抗炎症性疾患(Bucci、2000)；嚔胞性線維症(Fuller、2000)；血管形成関連疾患(Hur、2002およびKurebayashi、2001)；糖尿病性網膜症、血管腫、乾癬、子宮内膜症および腫瘍血管形成の治療に有用である。

【0080】

本発明のHspP90阻害剤は、また、化学療法誘発毒性に対する正常細胞を保護し、そして被アポトーシス不全(failure to undergo apoptosis)が基礎的要因である疾患に有用であり得る。そのようなHsp90阻害剤は、細胞ストレスの誘導または熱ショック蛋白質応答によって引き起こされる疾病、例えば、心臓(Hutter、1996およびTrosl、1998)および脳内(Plumier、1997およびRajder、2000)のHsp70の上昇による低酸素-虚血性損傷からの保護にも有用である。 10

【0081】

したがって、本発明は：

(i) HSP90活性阻害に有効な、上記で定義したような式(A)もしくは(B)の化合物、またはそれらの塩、水和物または溶媒和物の量を哺乳動物に投与することを含む方法であって、哺乳動物、特にヒトの該HSP90活性の阻害に応答する疾患または病態の治療方法；そして

(ii) ヒトまたは動物の医薬、特にHSP90活性の阻害に応答する疾患または病態の治療に使用するための、上記で定義したような式(A)もしくは(B)の化合物、またはそれらの塩、水和物または溶媒和物； 20

【0082】

(iii) 医薬的に許容される担持体と一緒に、上記で定義し、特定したような式(A)もしくは(B)の化合物を含む医薬組成物も含む。

特に、本発明は無菌の、生理学的に許容される担持体、例えば生理食塩水中のそのような化合物の溶液または懸濁液を含むも提供する。

【0083】

どんな特定の患者に対しても特定の投与量レベルは、用いられる特定の化合物の活性、年齢、体重、身体全体の健康、性別、食事、投与時間、投与経路、排泄速度、薬の組合せ、治療を受ける特定の疾患の原因となる機序および重篤度を含む種々の要因に依存することが理解される。 30

【0084】

一般的に、経口投与製剤の適切な投与量は、通常、1日当り1回、2回または3回で、0.1~3000 mgの範囲であるか、または点滴もしくは他の経路により投与される1日量に等しい量である。しかしながら、最適な投与量レベルおよび投与頻度は、当分野で慣例の臨床試験によって決定される。

【0085】

本発明に関与する化合物は、それらの薬物動態の特性と合致するいずれの経路による投与のために製造され得る。経口投与可能な組成物は、錠剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤、トローチ剤、経口用、局所用または無菌非経口用溶液もしくは懸濁液のような液もしくはゲル製剤の形態であり得る。 40

【0086】

経口投与のための錠剤およびカプセル剤は、単位投与量を含む形態であり得、結合剤のような通常の賦形剤：例えばシロップ、アラビアゴム、ゼラチン、ソルビトール、トラガカントガムまたはポリビニルピロリドン；充填剤、例えば乳糖、砂糖、トウモロコシデンプン、リン酸カルシウム、ソルビトールまたはグリシン；打錠滑沢剤、例えばステアリン酸マグネシウム、滑石、ポリエチレングリコールまたはシリカ；崩壊剤、例えばバレイショデンプン、またはラウリル硫酸ナトリウムのような許容される湿潤剤を含んでいてもよい。錠剤は、普通の製薬の実務で周知の方法によりコーティングされてもよい。 50

【 0 0 8 7 】

経口液剤は、例えば水性もしくは油性の懸濁液、溶液、乳液、シロップまたはエリキシルの形態であるか、または使用前に水もしくは他の適当な媒体で溶解する乾燥生成物の形態であってもよい。そのような液体製剤は、通常の懸濁剤のような添加剤、例えばソルビトール、シロップ、メチルセルロース、グルコースシロップ、ゼラチン、水素化食用油脂；乳化剤、例えばレシチン、ソルビタンモノオレエートまたはアラビアゴム；非水性媒体（食用油を含む）、例えばアーモンド油、ヤシ油、グリセリドのような油状エステル、ポリプロピレングリコールまたはエチルアルコール；防腐剤、例えばメチルもしくはプロピル p-ヒドロキシベンゾエートまたはソルビン酸、ならびに所望により通常の芳香剤または着色剤を含んでいてもよい。

10

【 0 0 8 8 】

皮膚に対する局所適用のために、医薬はクリーム、ローションまたは軟膏にされ得る。医薬のために使用されるクリームもしくは軟膏の製剤化は、例えば英国薬局方のような製剤学の標準的な教科書に記載されているような、当業者に周知の通常の製剤である。

【 0 0 8 9 】

活性成分は、無菌媒体中、非経口的にも投与され得る。用いられる媒体および濃度により、医薬は媒体に懸濁させるか、または溶解させることができる。局所麻酔剤のような補助剤、防腐剤および緩衝剤も媒体に有利に溶解することができる。

【 0 0 9 0 】

本発明の化合物は、HSP90活性阻害に依存するインビトロアッセイ、例えば、本発明の化合物と競合するか、または置換するHSP90阻害剤の選択的クラスのためのスクリーニングにおいても有用である。したがって、依然として、もう一つの観点において、本発明は、上記で定義し、特定したように、HSP90エンザイムと式(A)または(B)の化合物をインビトロで接触させることを含むHSP90活性を阻害する方法を含む。

20

【 0 0 9 1 】

以下の実施例は、本発明の特定の化合物の製造および活性を説明する。

【 実施例 】

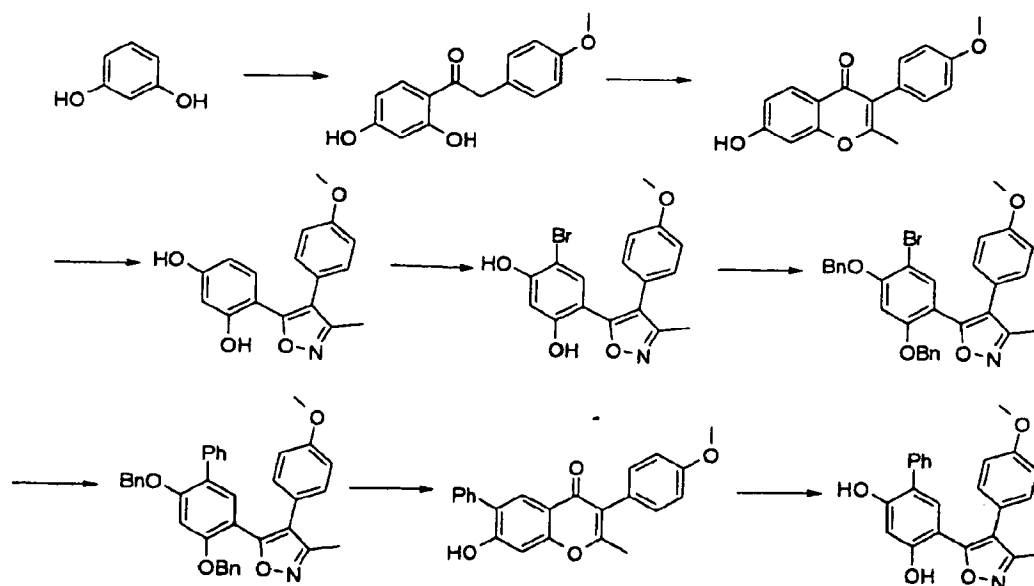
【 0 0 9 2 】

実施例 1～4

スキーム 1：プロモ中間体の製造およびその後のアリール化

30

【 化 1 0 】



40

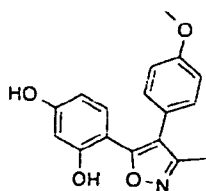
【 0 0 9 3 】

実施例 1

50

4-[4-(4-メトキシ-フェニル)-3-メチル-イソオキサゾール-5-イル]-ベンゼン-1,3-ジオール

【化 1 1】



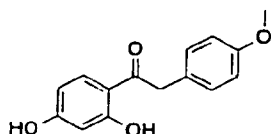
【 0 0 9 4 】

10

工程 1

1-(2,4-ジヒドロキシ-フェニル)-2-(4-メトキシ-フェニル)-エタノン

【化 1 2】



三フッ化ホウ素エーテル錯体 (25ml、0.2mol) 中のレゾルシノール (4.4g、40mmol) および 4-メトキシフェニル酢酸 (6.6g、40mmol) を窒素雰囲気下、90℃で～90分間加熱し、淡赤色 20
溶液を得る。この溶液を冷却し、酢酸ナトリウム水溶液 (200ml、10%) に注ぎ、混合物を
攪拌し、淡黄色沈殿物を得る。固体をろ取り、水洗した (200ml)。固体を酢酸エチル (250ml)
中に採取し、水洗した (200ml)。溶液を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、黄色半固体に
なるまで濃縮した。ジエチルエーテル (100ml) を用いて磨砕し、真空乾燥し、淡オレンジ
色固体として 1-(2,4-ジヒドロキシ-フェニル)-2-(4-メトキシ-フェニル)-エタノン (2.2g)
を得た。

LC保持時間 2.39分間 [M+H]⁺ 259.2 (実施時間 3.75分間)

N.M.R (DMSO-d₆) 7.95(d J 8.9Hz ArH) 7.2(d J 8.7Hz 2ArH) 6.9(d J 8.7Hz 2ArH) 6.4(d J 9.9 ArH) 6.25(s ArH) 4.2(s 2CH₂) 3.75(s 3OCH₃)

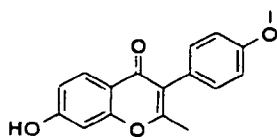
【 0 0 9 5 】

30

工程 2

7-ヒドロキシ-3-(4-メトキシ-フェニル)-2-メチル-クロメン-4-オン

【化 1 3】



DMF (10ml) 中の炭酸カリウム (4.0g、29mmol) および 1-(2,4-ジヒドロキシ-フェニル)-2-(4-メトキシ-フェニル)-エタノン (1.95g、7.5mmol) の懸濁液に無水酢酸 (3ml、30mmol) を
加え、生じた懸濁液を 115℃で～90分間加熱した。この混合物を冷却し、水 (200ml) に注ぎ 40
、オフホワイトの沈殿物を得た。固体をろ取り、水 (100ml) およびジエチルエーテル (2×4
0ml) で洗浄し、真空乾燥し、オフホワイトの粉末として 7-ヒドロキシ-3-(4-メトキシ-フェ
ニル)-2-メチル-クロメン-4-オン (1.65g) を得た。

LC保持時間 2.26分間 [M+H]⁺ 283.2 (実施時間 3.75分間)

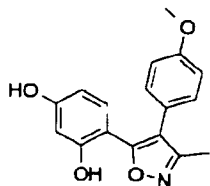
N.M.R (DMSO-d₆) 7.8(d J 8.7Hz ArH) 7.2(d J 8.8Hz 2ArH) 7.0(d J 8.8Hz 2ArH) 6.9(d J 8.7 ArH) 6.8(s ArH) 3.8(s 3OCH₃) 2.2(s 3CH₃)

【 0 0 9 6 】

工程 3

4-[4-(4-メトキシ-フェニル)-3-メチル-イソオキサゾール-5-イル]-ベンゼン-1,3-ジオール

【化 1 4】



ピリジン (3ml) 中の 7-ヒドロキシ-3-(4-メトキシフェニル)-2-メチルクロメン-4-オン (0.14g, 0.5mmol) の懸濁液にヒドロキシルアミン 塩酸塩 (0.35g, 5mmol) を加え、混合物を還流下に ~4 時間加熱した。この溶液を冷却し、水 (50ml) に注ぎ、ジエチルエーテル (50ml) で抽出した。この抽出物を水 (3× 50ml) および食塩の飽和水溶液 (30ml) で洗浄した。この溶液を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮して淡褐色ガムを得た。

【 0 0 9 7 】

粗生成物を、酢酸エチル/ヘキサン (1:2) で溶出するシリカカラムクロマトグラフィーにより精製し、無色のガムを得た。ヘキサンを用いて磨砕し、真空乾燥し、白色粉末として 4-[4-(4-メトキシフェニル)-3-メチル-イソオキサゾール-5-イル]-ベンゼン-1,3-ジオール (0.087g) を得た。

LC 保持時間 2.20 分間 [M+H]⁺ 298.2 (実施時間 3.75 分間)

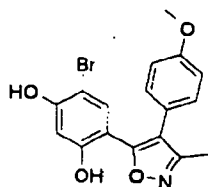
N.M.R (DMSO-d₆) 7.1 (d J 8.8Hz 2ArH) 6.85 (d J 8.6Hz ArH) 6.8 (d J 8.8Hz 2ArH) 6.25 20 (s ArH) 6.15 (d J 8.6Hz ArH) 3.65 (s 3OCH₃) 2.15 (s 3CH₃)

【 0 0 9 8 】

実施例 2

4-プロモ-6-[4-(4-メトキシフェニル)-3-メチル-イソオキサゾール-5-イル]-ベンゼン-1,3-ジオール

【化 1 5】



ジクロロメタン (50ml) 中の 4-[4-(4-メトキシフェニル)-3-メチル-イソオキサゾール-5-イル]-ベンゼン-1,3-ジオール (実施例 1) (2.95g, 10mmol) の氷冷した懸濁液に、ベンジルトリメチルアンモニウムトリプロマイド (3.95g, 10mmol) をに少しずつ加え、その混合物を室温で ~60 分間攪拌した。酢酸エチル (300ml) を加え、混合物を水 (3×200ml) および食塩の飽和水溶液 (50ml) で洗浄した。その溶液を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮して淡褐色固体を得た。粗生成物を、酢酸エチル/ヘキサン (1:2) で溶出するシリカカラムクロマトグラフィーにより精製し、真空乾燥し、白色固体として 4-プロモ-6-[4-(4-メトキシフェニル)-3-メチル-イソオキサゾール-5-イル]-ベンゼン-1,3-ジオール (3.42g) を得た。

LC 保持時間 2.38 分間 [M+H]⁺ 378.2 (実施時間 3.75 分間)

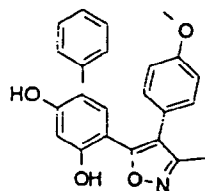
N.M.R (アセトン-d₆) 7.35 (s ArH) 7.2 (d J 8.8Hz 2ArH) 6.9 (d J 8.8Hz 2ArH) 6.65 (s ArH) 3.8 (s 3OCH₃) 2.25 (s 3CH₃)

【 0 0 9 9 】

実施例 3

5-[4-(4-メトキシフェニル)-3-メチル-イソオキサゾール-5-イル]-ビフェニル-2,4-ジオール

【化 1 6】

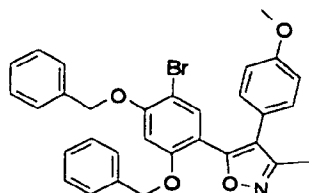


【 0 1 0 0】

工程 1

5-(2,4-ビス-ベンジルオキシ-5-ブromo-フェニル)-4-(4-メトキシ-フェニル)-3-メチル-
イソオキサゾール

【化 1 7】



DMF (5ml)中の4-ブromo-6-[4-(4-メトキシ-フェニル)-3-メチル-イソオキサゾール-5-
イル]-ベンゼン-1,3-ジオール(実施例 2) (0.55g、1.5mmol)および炭酸セシウム(0.85g、
2.6mmol)の懸濁液にベンジルブロマイド(0.36ml、3mmol)を加え、混合物を室温で~18時
間攪拌した。水(100ml)を加え、混合物をジエチルエーテル(2×30ml)で抽出した。併せた
抽出物を水(4×75ml)および食塩の飽和水溶液(50ml)で洗浄した。その溶液を無水硫酸マ
グネシウムで乾燥し、濃縮して淡褐色ガムを得た。ヘキサンを用いて磨砕し、真空乾燥し
、オフホワイトの固体として5-(2,4-ビス-ベンジルオキシ-5-ブromo-フェニル)-4-(4-メ
トキシ-フェニル)-3-メチル-イソオキサゾール(0.5g)を得た。

LC保持時間3.08分間 [M+H]⁺ 558.4 (実施時間3.75分間)

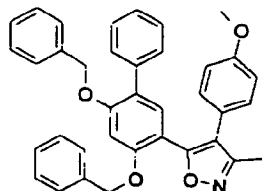
N.M.R (クロロホルム-d) 7.55(s ArH) 7.35-7.25(m 5ArH) 7.2(m 3ArH) 6.95(d J 8.8Hz
2ArH) 6.85(m 2ArH) 6.7(d J 8.8Hz 2ArH) 6.35(s ArH) 4.95(s 2CH₂) 4.6(s 2CH₂) 3.75
(s 3OCH₃) 2.25(s 3CH₃)

【 0 1 0 1】

工程 2

5-(4,6-ビス-ベンジルオキシ-ピフェニル-3-イル)-4-(4-メトキシ-フェニル)-3-メチル-
イソオキサゾール

【化 1 8】



1,4-ジオキサン(4ml)中の5-(2,4-ビス-ベンジルオキシ-5-ブromo-フェニル)-4-(4-メト
キシ-フェニル)-3-メチル-イソオキサゾール(0.14g、0.25mmol)およびフェニルボロン酸(
0.095g、0.75mmol)の溶液に、窒素雰囲気下、リン酸カリウム(0.1g、0.5mmol)を加えた。
テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (触媒)を加え、懸濁液を80℃で~18
時間加熱した。この懸濁液を冷却し、酢酸エチル(25ml)を加えた。その混合物を水(3×25
ml)および食塩の飽和水溶液(25ml)で洗浄した。その溶液を無水硫酸マグネシウムで乾燥

し、濃縮して淡褐色ガムを得た。ヘキサンを用いて磨砕し、真空乾燥し、オフホワイトの固体として5-(4,6-ビス-ベンジルオキシ-ビフェニル-3-イル)-4-(4-メトキシ-フェニル)-3-メチル-イソオキサゾールを得た。

LC保持時間3.08分間 $[M+H]^+$ 554.4 (実施時間3.75分間)

N.M.R (クロロホルム-d) 7.4(m 2ArH) 7.35(s ArH) 7.3-7.1(m 11ArH) 6.95(d J 8.8Hz 2ArH) 6.9(m 2ArH) 6.7(d J 8.8Hz 2ArH) 6.45(s ArH) 4.9(s 2CH₂) 4.7(s 2CH₂) 3.75(s 3OCH₃) 2.25(s 3CH₃)

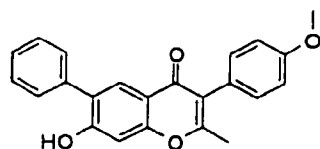
【 0 1 0 2 】

工程 3

7-ヒドロキシ-3-(4-メトキシ-フェニル)-2-メチル-6-フェニル-クロメン-4-オン

10

【化 1 9】



メタノール(20ml)/酢酸エチル(10ml)中の5-(4,6-ビス-ベンジルオキシ-ビフェニル-3-イル)-4-(4-メトキシ-フェニル)-3-メチル-イソオキサゾール(1.4g、2.5mmol)の溶液に、窒素雰囲気下ギ酸アンモニウム(3.2g、50mmol)を加えた。パラジウム炭素(10%) (触媒)を加え、懸濁液を60℃で~18時間加熱した。この懸濁液を冷却し、酢酸エチル(150ml)を加え、懸濁液をろ過した。ろ液を水(3×100ml)および食塩の飽和水溶液(50ml)で洗浄した。その溶液を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮して淡褐色ガムを得た。メタノールを用いて磨砕し、真空乾燥し、オフホワイトの固体として7-ヒドロキシ-3-(4-メトキシ-フェニル)-2-メチル-6-フェニル-クロメン-4-オンを得た。

20

LC保持時間2.58分間 $[M+H]^+$ 359.2 (実施時間3.75分間)

N.M.R (DMSO-d₆) 7.9(s ArH) 7.5-7.3(m 5ArH) 7.25(d J 8.8Hz 2ArH) 7.1 (s ArH) 7.05 (d J 8.8Hz 2ArH) 3.85(s 3OCH₃) 2.2(s 3CH₃)

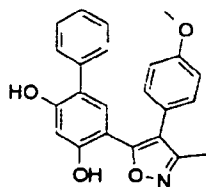
【 0 1 0 3 】

工程 4

5-[4-(4-メトキシ-フェニル)-3-メチル-イソオキサゾール-5-イル]-ビフェニル-2,4-ジオール

30

【化 2 0】



ピリジン(2ml)中の7-ヒドロキシ-3-(4-メトキシ-フェニル)-2-メチル-6-フェニル-クロメン-4-オン(105mg、0.29mmol)の懸濁液に、ヒドロキシルアミン 塩酸塩(75mg、1.08mmol)を加え、混合物を還流下に~6時間加熱し、淡黄色溶液を得た。その溶液を冷却し、水(20ml)を加えた。混合物をジエチルエーテル(2×10ml)で抽出した。併せた抽出物を水(2×20ml)および食塩の飽和水溶液(10ml)で洗浄した。その溶液を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。粗生成物を、酢酸エチル/ヘキサン(1:1)で溶出するシリカカラムクロマトグラフィーにより精製し、オフホワイトの粉末として標記化合物(80mg)を得た。

40

LC保持時間2.56分間 $[M+H]^+$ 374.3 (実施時間3.75分間)

N.M.R (アセトン-d₆) 7.5-7.3(m 5ArH) 7.2(d J 8.8Hz 2ArH) 7.0(d J 8.8Hz 2ArH) 6.9 (d J 8.6Hz ArH) 6.35(s ArH) 6.1(d J 8.7Hz ArH) 3.85(s 3OCH₃) 2.25(s 3CH₃)

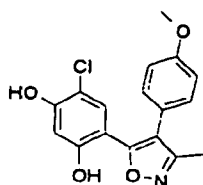
【 0 1 0 4 】

50

実施例 4

4-クロロ-6-[4-(4-メトキシ-フェニル)-3-メチル-イソオキサゾール-5-イル]-ベンゼン-1,3-ジオール

【化 2 1】



ピリジン (4ml) 中の [実施例 1、工程 2 と同様に製造した] 6-クロロ-7-ヒドロキシ-3-(4-メトキシ-フェニル)-2-メチル-クロメン-4-オン (0.32g、1.0mmol) の懸濁液にヒドロキシルアミン 塩酸塩 (0.7g、10mmol) を加え、混合物を還流下に ~6 時間加熱し、淡黄色溶液を得た。この溶液を冷却して水 (20ml) を加えた。その混合物をジエチルエーテルで抽出した (2 × 10ml)。併せた抽出物を水 (2 × 20ml) および食塩の飽和水溶液 (10ml) で洗浄した。この溶液を無水硫酸マグネシウムで乾燥して濃縮した。粗生成物を、酢酸エチル/ヘキサン (1:1) で溶出するシリカカラムクロマトグラフィーにより精製し、オフホワイトの粉末として 4-クロロ-6-[4-(4-メトキシ-フェニル)-3-メチル-イソオキサゾール-5-イル]-ベンゼン-1,3-ジオール (0.103g) を得た。

LC 保持時間 2.37 分間 [M+H]⁺ 332.2 (実施時間 3.75 分間)

N.M.R (アセトン-d₆) 7.2 (d J 8.8Hz 2ArH) 7.15 (s ArH) 6.9 (d J 8.8Hz 2ArH) 6.6 (s ArH) 3.85 (s 3OCH₃) 2.25 (s 3CH₃)

【 0 1 0 5】

実施例 1~4 の化合物は、以下に記載のマラカイトグリーン ATP アーゼアッセイで試験したときに、範囲 A における HSP90 IC50 を有していた。以下の表において、最後の欄は実施例 12b (そこで挙げられた活性は以下に記載の蛍光偏光試験で測定されたものである) を除き、該当化合物のために同一基準に対して結果を記載する。

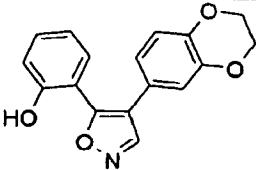
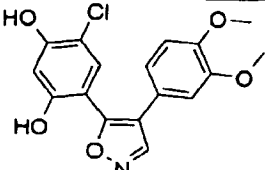
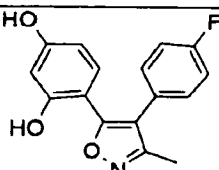
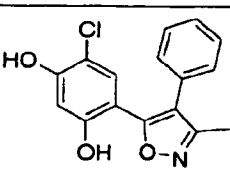
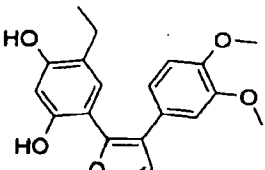
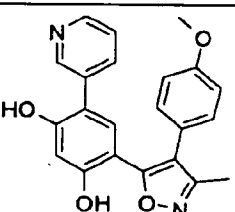
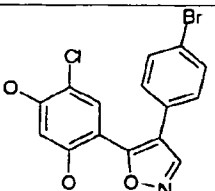
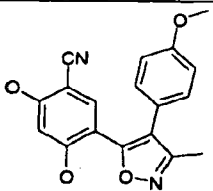
【 0 1 0 6】

実施例 5~16 は、実施例 1~4 について記載した反応を用いて製造した。製造例 6 および 7 のその他の詳細は実施例 86 および 87 のものと類似している。

【表 1-1】

実施例	構造	MH+	Hsp90 IC50
5*		326	B
6		330	B

【表 1 - 2】

7		296	B
8		349	B
9		286	A
10		303	A
11		342	A
12		375	B
12a		367	A
12b**		323	A***

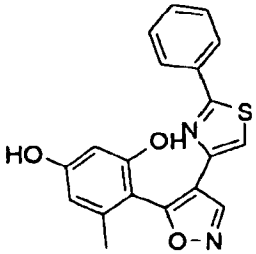
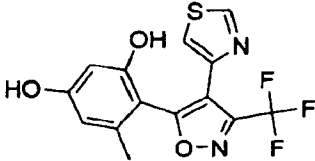
10

20

30

40

【表 1 - 3】

12c [§]		351	A
12d [§]		343	A

10

* インターバイオスクリーン(Interbioscreen)からも市販されている

§ エナミン(Enamine)から市販されている

** 150℃でジメチルホルムアミド中、シアン化銅(I)を用いて保護されたプロモレゾルシノールから製造された

20

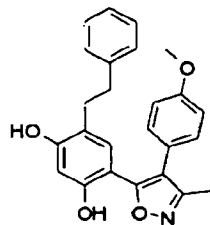
*** 蛍光偏光試験: 'A' = <10uM; 'B' = >10uM

【 0 1 0 7 】

実施例 14

4-[4-(4-メトキシ-フェニル)-3-メチル-イソオキサゾール-5-イル]-6-フェネチル-ベンゼン-1,3-ジオール

【化 2 2】



30

を上記のとおり、スチリルポロン酸から、実施例2 工程1のプロモイソオキサゾール化合物のカップリング、その後の実施例3と同様にヒドロキシルアミンを用いる還元により製造した。

LC保持時間 2.56分間 [M+H]⁺ 402 (実施時間 3.75分間)

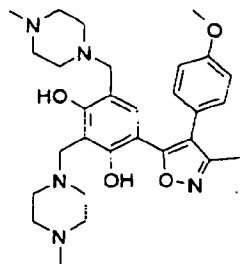
40

【 0 1 0 8 】

実施例 15

4-[4-(4-メトキシ-フェニル)-3-メチル-イソオキサゾール-5-イル]-2,6-ビス-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)メチル-ベンゼン-1,3-ジオール

【化 2 3】

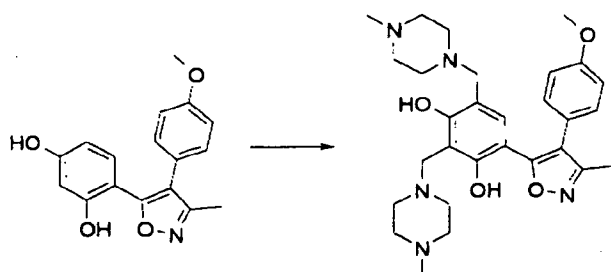


10

【 0 1 0 9 】

スキーム 2: マンニッヒ反応

【化 2 4】



20

1,4-ジオキサン(4ml)中の4-[4-(4-メトキシフェニル)-3-メチル-イソオキサゾール-5-イル]-ベンゼン-1,3-ジオール(0.15g、0.5mmol)およびパラホルムアルデヒド(0.040g)の懸濁液にN-メチルピペラジン(0.125ml、1.1mmol)を加え、混合物を還流下に~18時間加熱し、褐色黄色溶液を得た。この溶液を冷却し、酢酸エチル(25ml)を加えた。その混合物を水(3×25ml)および食塩の飽和水溶液(25ml)で洗浄した。この溶液を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、淡褐色ガムになるまで濃縮した。ヘキサンを用いて磨砕し、淡褐色粉末として4-[4-(4-メトキシフェニル)-3-メチル-イソオキサゾール-5-イル]-2,6-ビス-(4-メチル-ピペラジン-1-イルメチル)-ベンゼン-1,3-ジオール(0.121g)を得た。

30

LC保持時間1.61分間 [M+H]⁺ 522.6 (実施時間3.75分間)

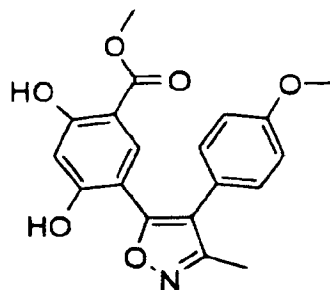
N.M.R (アセトン-d₆) 7.2(d J 8.8Hz 2ArH) 6.95(s ArH) 6.8(d J 8.8Hz 2ArH) 3.85(s 3 OCH₃) 3.75(s 2CH₂) 3.65(s 2CH₂) 2.9-2.0(br s 16 CH₂) 2.3(s 3CH₃) 2.25(s 3CH₃) 2.2(s 3CH₃)

【 0 1 1 0 】

実施例 16

2,4-ジヒドロキシ-5-[4-(4-メトキシフェニル)-3-メチル-イソオキサゾール-5-イル]-安息香酸 メチルエステル

【化 2 5】



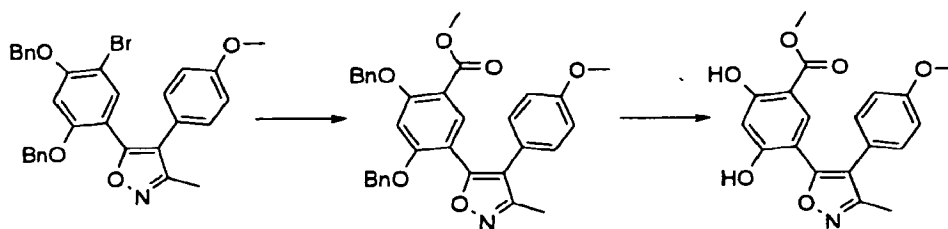
40

【 0 1 1 1 】

スキーム 3: エステルの形成

50

【化 2 6】



【 0 1 1 2 】

10

工程 1

テトラヒドロフラン (2.5ml) 中の 5-(2,4-ビス-ベンジルオキシ-5-ブromo-フェニル)-4-(4-メトキシ-フェニル)-3-メチル-イソオキサゾール (154mg, 0.28mmol) の溶液に n-ブチルリチウム (100 μ l) を、窒素雰囲気下、-78℃ で加えた。溶液を -70℃ で 30 分間攪拌し、オレンジ色の溶液を得た。イオンをメチルクロロホルメート (100 μ l, 3 当量) でクエンチし、室温まで 30 分間暖めた。この溶液を飽和塩化アンモニウム水 (5ml) でクエンチした。その混合物を酢酸エチル (3 \times 5ml) で抽出した。併せた抽出物を水 (2 \times 5ml) および食塩の飽和水溶液 (5ml) で洗浄した。溶液を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。粗生成物を、ヘキサン中の酢酸エチル (酢酸エチル 20%~60% の勾配) で溶出するシリカカラムクロマトグラフィーにより精製し、2,4-ビス-ベンジルオキシ-5-[4-(4-メトキシ-フェニル)-3-メチル-イソオキサゾール-5-イル]-安息香酸メチルエステル (72mg) を得た。

20

LC 保持時間 4.95 分間 [M+H]⁺ 536.4 (実施時間 7.5 分間)

N.M.R (DMSO-d₆) 7.8(s ArH) 7.55(d J 7.1Hz 2ArH) 7.4(t J 6.2Hz 2ArH) 7.35(d J 6.1Hz ArH) 7.3(m 3ArH) 7.1(m 4ArH) 7.0(s ArH) 6.9(d 8.8Hz 2ArH) 5.3(s 2CH₂) 5.1(s 2CH₂) 3.78(s OCH₃) 3.76(s OCH₃) 2.28(s CH₃)

【 0 1 1 3 】

工程 2

メタノール (2ml) / 酢酸エチル (1ml) 中の 2,4-ビス-ベンジルオキシ-5-[4-(4-メトキシ-フェニル)-3-メチル-イソオキサゾール-5-イル]-安息香酸メチルエステル (72mg, 0.13mmol) の溶液に、ギ酸アンモニウム (172mg, 20 当量) を窒素雰囲気下に加えた。10% パラジウム炭素 (触媒) を加え、その懸濁液を 60℃ で一夜加熱した。その溶液を冷却した。酢酸エチル (5ml) を加え、溶液を水 (2 \times 5ml) および食塩の飽和水溶液 (5ml) で洗浄した。その溶液を無水硫酸マグネシウムで乾燥して濃縮した。粗生成物を、ヘキサン中の酢酸エチル (酢酸エチル 25%~45% の勾配) で溶出するシリカカラムクロマトグラフィーにより精製し、2,4-ジヒドロキシ-5-[4-(4-メトキシ-フェニル)-3-メチル-イソオキサゾール-5-イル]-安息香酸メチルエステル (7.0mg) を得た。

30

LC 保持時間 2.49 分間 [M+H]⁺ 356.3 (実施時間 3.75 分間)

N.M.R (CDCl₃) δ = 10.85(s ArOH) 7.52(s ArOH) 7.12(d J 8Hz 2ArH) 6.98(s ArH) 6.91(d J 8Hz 2ArH) 6.45(s ArH) 3.78(s 3 OCH₃) 3.71(s 3 OCH₃) 2.21(s 3 CH₃)

【 0 1 1 4 】

40

実施例 14~16 の化合物は、以下に記載のマラカイトグリーン ATP アーゼアッセイで試験したときに、範囲 'A' または 'B' における HSP90 IC50 を有していた。

同様に、実施例 17~20 を、N-ホルミルピペリジン、フェニルチオイソシアネート、2-メトキシフェニルイソシアネートおよびベンズアルデヒドでそれぞれクエンチして製造した。最後の脱保護反応は、実施例 23 (スキーム 5 の最終反応) で記載されているように三塩化ホウ素を用いて行った。実施例 21 は実施例 16 工程 1 からの副産物であった。記載した活性は、以下に記載のマラカイトグリーンアッセイで得られたものである。

【表 2】

実施例	構造	MH+	Hsp90 IC50
17		326	B
18		433	B
19		447	A
20		418	A
21		354	A

10

20

30

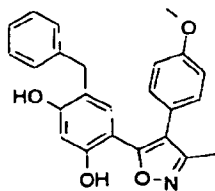
40

【 0 1 1 5 】

実施例 22

4-ベンジル-6-[4-(4-メトキシ-フェニル)-3-メチル-イソオキサゾール-5-イル]-ベンゼン-1,3-ジオール

【化 2 7】

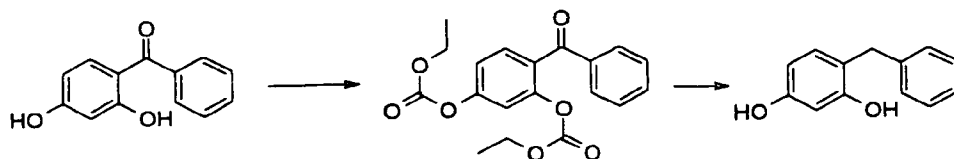


【 0 1 1 6】

スキーム 4: ベンジルレゾルシノールの合成

10

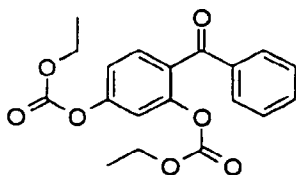
【化 2 8】



カルボン酸 2-ベンゾイル-5-エトキシカルボニルオキシ-フェニルエステル エチルエステル

【化 2 9】

20



THF (50ml)中の2,4-ジヒドロキシベンゾフェノン(1) (5.4g, 23.3 mmol)の溶液に、トリエチルアミン(10ml, 72.2mmol)を加え、溶液を0℃に冷却した。エチルクロロホルメート(6.9ml, 72.2mmol)をゆっくり加え、その懸濁液を0℃で～30分間、そして室温で～3時間攪拌した。水(150ml)を加え、その混合物をジエチルエーテル(150ml)で抽出した。抽出物を水(2× 150ml)および食塩の飽和水溶液(100ml)で洗浄した。その溶液を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮し、放置して結晶化させ、淡緑色ガムとして4-ベンジル-ベンゼン-1,3-ジオール(8.2g)を得た。

LC保持時間2.73分間 [M+H]⁺ 359.2 (実施時間3.75分間)

δ (クロロホルム-d) 7.7(m 2ArH) 7.5(m 2ArH) 7.35(m 2ArH) 7.15(m 2ArH) 4.25(q J 7.1Hz 2CH₂) 4.05(q J 7.1Hz 2 CH₂) 1.35(t J 7.1Hz 3CH₃) 1.15(t J 7.1Hz 3 CH₃)

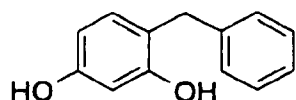
【 0 1 1 7】

4-ベンジル-ベンゼン-1,3-ジオール

【 0 1 1 8】

【化 3 0】

40



水(30ml)中の水素化ホウ素ナトリウム(1.85g, 49mmol)の溶液を氷冷したTHF (30ml)中のカルボン酸 2-ベンゾイル-5-エトキシカルボニルオキシ-フェニルエステル エチルエステル(3.6g, 10mmol)の溶液に加えた。その混合物を0℃で～60分間、そして室温で～60時間攪拌し、淡赤色の懸濁液を得た。水(150ml)を加え、混合物をジエチルエーテル(150ml)で抽出した。抽出物を水(2×100ml)および食塩の飽和水溶液(50ml)で洗浄した。その溶液を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮して淡黄色ガムを得た。そのガムを水酸化ナトリ

50

ウム水溶液(20ml、10%)中に採取し、その溶液を還流下、～60分間加熱した。その溶液を冷却し、塩酸(5ml、37%)で酸性化した。その混合物をジエチルエーテル(50ml)で抽出した。抽出物を水(3×40ml)および食塩の飽和水溶液(30ml)で洗浄した。その溶液を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮し、暗赤色ガムとして4-ベンジル-ベンゼン-1,3-ジオール(2.1g)を得た。

LC保持時間 2.28分間 $[M+H]^+$ イオンがない (実施時間 3.75分間)

δ (クロロホルム-d) 7.2(m 3ArH) 7.1(m 2ArH) 6.85(d J 8.1Hz ArH) 6.3(d J 8.1Hz ArH) 6.2(s ArH) 3.85(s 2CH₃)

【 0 1 1 9 】

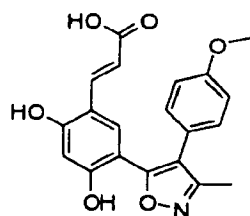
4-ベンジル-ベンゼン-1,3-ジオールをスキーム1の合成において出発物質として用い実
施例 23を提供した。 10

【 0 1 2 0 】

実施例 23

3-[2,4-ジヒドロキシ-5-[4-(4-メトキシ-フェニル)-3-メチル-イソオキサゾール-5-イル]-
-フェニル]-アクリル酸

【化 3 1】

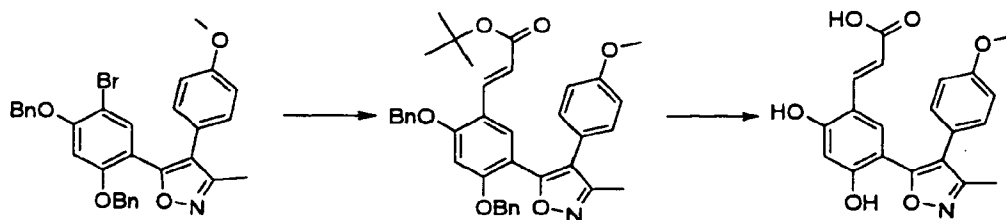


20

【 0 1 2 1 】

スキーム 5: ヘック(Heck)反応および三塩化ホウ素脱保護

【化 3 2】

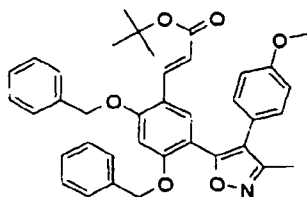


30

工程 1

3-[2,4-ビス-ベンジルオキシ-5-[4-(4-メトキシ-フェニル)-3-メチル-イソオキサゾール-
5-イル]-フェニル]-アクリル酸 tert-ブチルエステル

【化 3 3】



40

tert-ブチル アクリレート(1ml、6.8mmol)および1-ブタノール(8ml)中の5-(2,4-ビス-
ベンジルオキシ-5-プロモ-フェニル)-4-(4-メトキシ-フェニル)-3-メチル-イソオキサゾ
ール(0.56g、1.0mmol)の懸濁液に、ジイソプロピルエチルアミン(1ml、5.7mmol)を窒素雰
囲気下に加えた。ジクロロビス(トリ-*o*-トリルホスフィン)パラジウム(II)(触媒)を加
え、懸濁液を140℃で～18時間加熱し、黄色/緑色溶液を得た。この溶液を冷却し、黄色/
緑色ガムになるまで濃縮した。粗生成物を、酢酸エチル/ヘキサン(1:9)で溶出するシリ 50

カラムクロマトグラフィーにより精製し、黄色/緑色ガムとして3-[2,4-ビス-ベンジルオキシ-5-[4-(4-メトキシ-フェニル)-3-メチル-イソオキサゾール-5-イル]-フェニル]-アクリル酸 tert-ブチルエステル (315 mg)を得た。出発物質 (170 mg)を回収した。

LC保持時間 3.23分間 [M+H]⁺ 604.6 (実施時間 3.75分間)

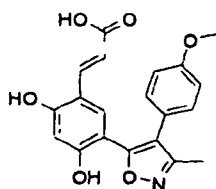
N.M.R (クロロホルム-d) 7.85(d J 16.1Hz CH) 7.6(s ArH) 7.4-7.25(m 8ArH) 7.05(d J 8.8Hz 2ArH) 6.9(m 2ArH) 6.8(d J 8.8Hz 2ArH) 6.5(s ArH) 6.35 (d J 16.1Hz CH) 5.05 (s 2CH₂) 4.75(s 2CH₂) 3.75(s 3OCH₃) 2.25(s 3CH₃) 1.5(s 9CCH₃)

[0 1 2 2]

工程 2

3-[2,4-ジヒドロキシ-5-[4-(4-メトキシ-フェニル)-3-メチル-イソオキサゾール-5-イル]-フェニル]-アクリル酸

[化 3 4]



ジクロロメタン (1ml)中の3-[2,4-ビス-ベンジルオキシ-5-[4-(4-メトキシ-フェニル)-3-メチル-イソオキサゾール-5-イル]-フェニル]-アクリル酸 tert-ブチルエステル (50mg、
0.09mmol)の溶液に、三塩化ホウ素溶液 (2ml、ジクロロメタン中1.0M)を窒素雰囲気下、-7
8℃(ドライアイス/アセトン)でゆっくり添加した。生じた溶液を-78℃で~1時間、室
温で~90分間攪拌した。この溶液を-78℃に冷却し、水 (2ml)を加え、混合物を室温で~30
分間攪拌した。酢酸エチル (30ml)を加え、その溶液を水 (2×5ml)および食塩の飽和水溶液
(10ml)で洗浄した。この溶液を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、淡黄色ガムになるまで濃
縮した。ヘキサンを用いて磨砕し、黄色固体を得、固体をろ取し、ヘキサンで洗浄し、真
空乾燥し、黄色粉末として3-[2,4-ジヒドロキシ-5-[4-(4-メトキシ-フェニル)-3-メチル-
イソオキサゾール-5-イル]-フェニル]-アクリル酸 (10mg)を得た。

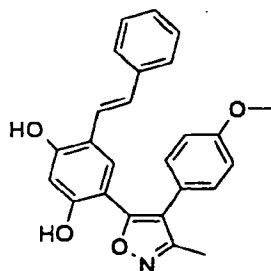
LC保持時間 2.08分間 [M+H]⁺ 368.3 (実施時間 3.75分間)

N.M.R (アセトン-d₆) 7.85(d J 16.1Hz CH) 7.5(s ArH) 7.25(d J 8.8Hz 2ArH) 6.95(d J 30
8.8Hz 2ArH) 6.6(s ArH) 6.35 (d J 16.1Hz CH) 3.8(s 3OCH₃) 2.25(s 3CH₃)

[0 1 2 3]

同様にして、(プロモイソオキサゾール中間体のスチリルボロン酸カップリングから製
造した(実施例 3)) 5-(2,4-ビス-ベンジルオキシ-5-スチリル-フェニル)-4-(4-メトキシ-
フェニル)-3-メチル-イソオキサゾールの三塩化ホウ素脱保護脱保護により、4-[4-(4-メ
トキシ-フェニル)-3-メチル-イソオキサゾール-5-イル]-6-スチリル-ベンゼン-1,3-ジオ
ール(実施例 24)を製造した。

[化 3 5]



LC保持時間 2.08分間 [M+H]⁺ 368.3 (実施時間 3.75分間)

[0 1 2 4]

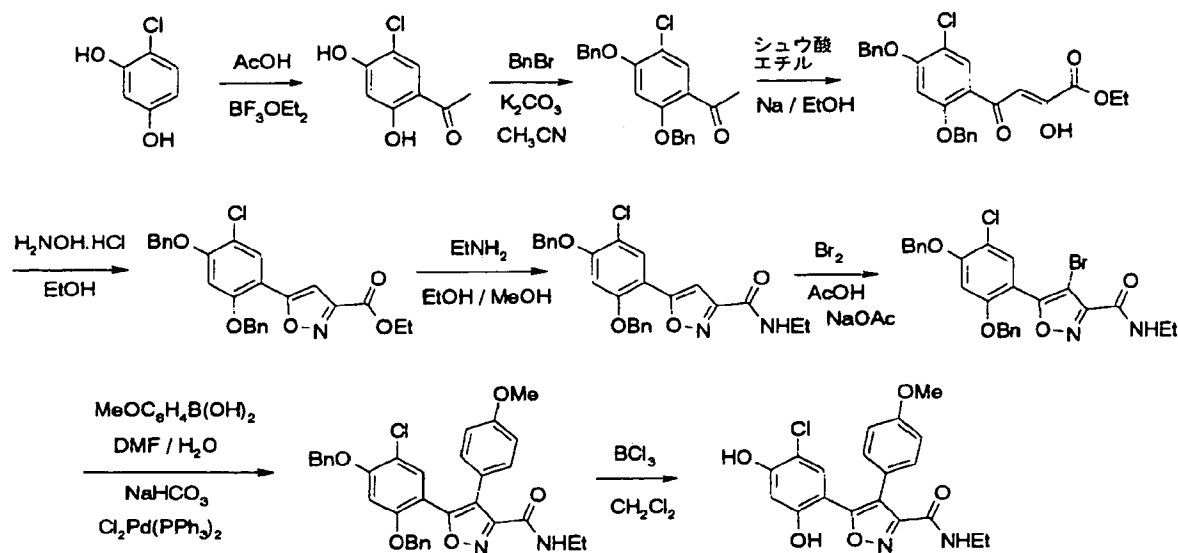
実施例 22~24の化合物は、以下に記載のマラカイトグリーンATPアーゼアッセイで試験

したときにそれぞれ範囲 'A'、'B' および 'C' における HSP90 I C 50 を有していた。

【 0 1 2 5 】

スキーム 6: 5-カルボキサミドイソキサゾール類の合成

【化 3 6】



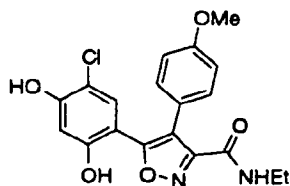
10

20

実施例 25

5-(5-クロロ-2,4-ジヒドロキシフェニル)-4-(4-メトキシフェニル)-イソキサゾール-3-カルボン酸 エチルアミド

【化 3 7】

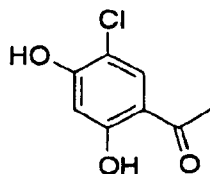


30

工程 1

1-(5-クロロ-2,4-ジヒドロキシフェニル)-エタノン

【化 3 8】



三フッ化ホウ素エーテル錯体 (200mL) 中の 4-クロロレゾルシノール (42.5g, 0.293mmol) の懸濁液に、酢酸 (17.5mL) を窒素雰囲気下に滴下した。反応混合物を 90℃ で 3.5 時間加熱し、次いで室温まで冷却した。冷却約 1 時間後に固体が形成された。その混合物を 10% w/v 酢酸ナトリウム水溶液 700mL に注いだ。この混合物を 2.5 時間激しく攪拌した。形成した淡褐色固体をろ過し、水洗し、一夜空気乾燥して 1-(5-クロロ-2,4-ジヒドロキシフェニル)-エタノン (31.6g, 58%) を得た。

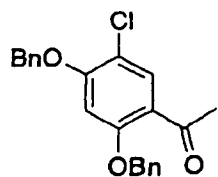
LCMS: [M-H]⁺ 185.

【 0 1 2 6 】

工程 2

1-(2,4-ビス-ベンジルオキシ-5-クロロフェニル)-エタノン

【化 3 9】



アセトニトリル (350mL) 中の 1-(5-クロロ-2,4-ジヒドロキシ-フェニル)-エタノン (20g、0.107mole) および炭酸カリウム (37g、2.5当量) の混合物に、ベンジルプロマイド (30mL) を加えた。その混合物を還流下に 6 時間加熱し、次いで冷却し一夜撹拌した。この混合物をろ過し、固体をジクロロメタンで洗浄した (3×100mL)。併せた有機抽出物を真空中で蒸発させ、放置し、淡黄色固体をヘキサン (350mL) / 酢酸エチル (15mL) の混液で磨砕し、ろ過し、オフホワイトの固体、1-(2,4-ビス-ベンジルオキシ-5-クロロ-フェニル)-エタノン (35.4g、90%) を得た。

¹H NMR (400MHz) は構造と一致した。

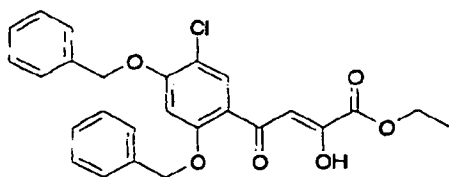
【 0 1 2 7 】

工程 3

4-(2,4-ビス-ベンジルオキシ-5-クロロフェニル)-2-ヒドロキシ-4-オキソ-2-ブテン酸 エチルエステル

【化 4 0】

20



撹拌した無水エタノールに、窒素雰囲気下、金属ナトリウム (1.35 g、0.058 mol) の小片を 20 分間にわたって加えた。次いで、反応混合物を更に 10 分間、全てのナトリウムが反応し、均一な溶液になるまで撹拌した。1-(2,4-ビス-ベンジルオキシ-5-クロロ-フェニル)-エタノン (10.0g、0.027 mol) を少しずつ 2~3 分間にわたって加え、生じた懸濁液を、濃い黄色沈殿物を生じるシュウ酸ジエチル (6 ml、0.043 mol) の添加に先駆け 5 分間撹拌した。反応混合物を 4 時間加熱還流し (均一な褐色溶液を生じる)、次いで室温まで冷却し、酢酸 (6 ml) を加えた。生じた固体の形態を磨砕し、ろ過し、エタノールで洗浄し、乾燥して黄色固体 (12.0 g、95%) を得た。

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.2 (t, 3H)、4.19 (q, 2H)、5.05 (s, 2H)、5.10 (s, 2H)、6.50 (s, 1H)、7.22-7.41 (m, 10H)、7.97 (s, 1H)

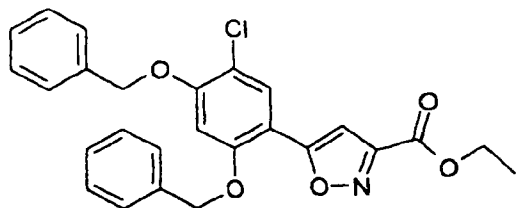
【 0 1 2 8 】

工程 4

5-(2,4-ビス-ベンジルオキシ-5-クロロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボン酸 エチルエステル

【化 4 1】

40



無水エタノール (100 ml) 中の 4-(2,4-ビス-ベンジルオキシ-5-クロロフェニル)-2-ヒドロキシ-4-オキソ-2-ブテン酸 エチルエステル (5.00 g 10.7 mmol) の懸濁液に、ヒドロキシ

50

ルアミン 塩酸塩 (0.89 g, 12.8 mmol) を加えた。反応混合物を4時間加熱還流し、次いで室温に冷却した(その間に、この混合物は均一であったが、色が淡黄色になる)。その混合物をろ過し、ろ過した固体を水 (2×20ml) およびエタノール (2×20ml) で洗浄して45℃で真空乾燥し、綿毛状の黄色固体として5-(2,4-ビス-ベンジルオキシ-5-クロロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボン酸 エチルエステル 4.49 g (91%) を得た。

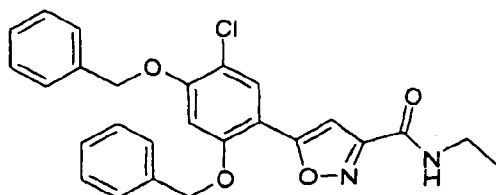
LCMS: [M+H]⁺ 466, 464 (³⁵Cl, ³⁷Cl). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.42 (t, 3H), 4.42 (q, 2H), 5.13 (s, 2H), 5.14 (s, 2H), 6.62 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 7.35-7.43 (m, 10H), 8.00 (s, 1H)

【 0 1 2 9 】

工程 5

5-(2,4-ビス-ベンジルオキシ-5-クロロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボン酸 エチルアミド

【 化 4 2 】



10

20

エチルアミンのメタノール溶液 (2.0M, 40 mL, 80 mmol) を、攪拌懸濁した無水エタノール (50 ml) 中の5-(2,4-ビス-ベンジルオキシ-5-クロロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボン酸 エチルエステル (4.40 g, 9.51 mmol) に加えた。反応混合物を5時間80℃ (油浴温度) に加熱した。反応混合物を室温まで冷却し、一夜放置した。形成した無色の固体生成物と反応混合物を、氷水浴中で更に冷却し、ろ過し、冷エタノール (2×20 ml) で洗浄した。この無色の生成物を真空乾燥し、5-(2,4-ビス-ベンジルオキシ-5-クロロフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボン酸 エチルアミド 3.42 g (78%) を得た。

LCMS: [M+H]⁺ 465, 463 (³⁵Cl, ³⁷Cl). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.25 (t, 3H), 3.48 (m, 2H), 5.10 (s, 2H), 5.2 (s, 2H), 6.59 (s, 1H), 6.83 (brt, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.30-7.41 (m, 10H), 7.97 (s, 1H)

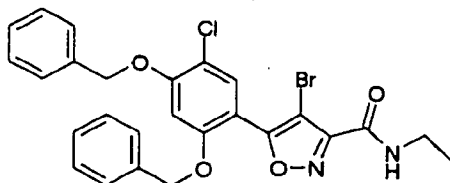
30

【 0 1 3 0 】

工程 6

5-(2,4-ビス-ベンジルオキシ-5-クロロフェニル)-4-ブロモ-イソオキサゾール-3-カルボン酸 エチルアミド

【 化 4 3 】



シュウ素の酢酸溶液 (0.6M, 7.2mL, 4.32 mmol) を、攪拌懸濁した酢酸 (30 ml) 中の5-(2,4-ビス-ベンジルオキシ-5-クロロフェニル)-4-ブロモ-イソオキサゾール-3-カルボン酸 エチルアミド (2.00 g, 4.32 mmol) および酢酸ナトリウム (0.708 g, 8.64 mmol) に室温に加えた。その混合物を80℃に加熱し、5~10分間で均一になり、暗赤色溶液を生じた。加熱2.5時間後、溶液の色は黄色であった。TLC分析は出発物質と生成物が存在することを示した。さらにシュウ素の酢酸溶液 2.0 ml (1.2 mmol) を2時間にわたり加えた。反応混合物を室温に冷却し、真空中で酢酸を除去し、固体の残渣を生じ、それをエーテル (200 ml) と水 (200ml) との間で分配した。相を分離し、有機相を水 (3×100ml)、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (2×100 ml) および飽和食塩水 (1×200 ml) で洗浄した。この有機相を硫酸ナト

50

リウムで乾燥し、ろ過し、ろ液の溶媒を真空中で除去し、生じた黄色油を、ヘキサン中1～20%酢酸エチルで溶出するシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、無色固体として物質1.2 g (52%)を得た。

LCMS: $[M+H]^+$ 543, 541 (^{81}Br , ^{79}Br). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1.26 (t, 1H), 3.50 (m, 2H), 5.01 (s, 2H), 5.12 (s, 2H), 6.62 (s, 1H), 6.74 (br t, 1H), 2.28-7.41 (m, 10H), 7.53 (s, 1H)

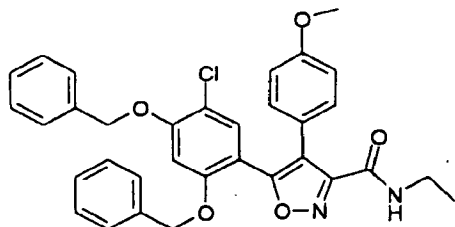
【 0 1 3 1 】

工程 7

5-(2,4-ビス-ベンジルオキシ-5-クロロフェニル)-4-(4-メトキシ-フェニル)-イソオキサゾール-3-カルボン酸 エチルアミド

10

【 化 4 4 】



4-メトキシフェニルボロン酸 (0.178 g, 1.17 mmol) および 5-(2,4-ビス-ベンジルオキシ-5-クロロフェニル)-4-プロモ-イソオキサゾール-3-カルボン酸 エチルアミド (0.507 g, 0.94 mmol) の混合物に、炭酸水素ナトリウム (237 mg, 2.82 mmol)、次いで DMF (5 mL) および水 (1.0 mL) を加えた。この混合物を、排気および窒素をさっと通すことによりガスを抜きをし (3回)、次いで混合物を通して5分間泡立たせた。ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (II) (66 mg, 0.094 mmol) を加え、反応混合物を窒素雰囲気下、90℃で2時間加熱した (反応混合物の色は暗褐色になる)。他にジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (II) 10 mg を加え、反応混合物を90℃で15時間加熱し、次いで室温に冷却した。溶媒の大部分を真空中で除去し、その残渣を酢酸エチル (50 mL) と水 (50 mL) との間で分配した。この混合物をセライトパッドでろ過し、パラジウム残渣を除去し、次いで相を分離し、有機相を水 (2×30 mL) および飽和食塩水 (50 mL) で洗浄し、次いで硫酸ナトリウムで乾燥した。その混合物をろ過し、ろ液の溶媒を真空中で除去し、黄色油 (598 mg) を得た。この反応粗生成物をシリカゲル上への吸着、次いでヘキサン中1～20%酢酸エチルの勾配の溶媒で溶出するシリカゲル (20 g IST) フラッシュクロマトグラフィーにより精製し、無色固体として5-(2,4-ビス-ベンジルオキシ-5-クロロフェニル)-4-(4-メトキシ-フェニル)-イソオキサゾール-3-カルボン酸 エチルアミド (0.223 g, 40%) を得た。

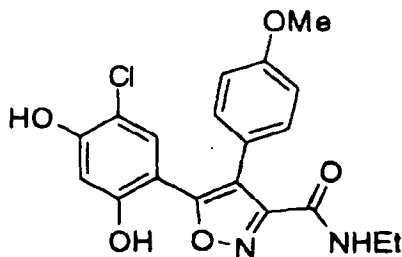
LCMS: $[M+H]^+$ 571, 569 (^{37}Cl , ^{35}Cl). $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1.21 (t, 3H), 3.44 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 4.73 (s, 2H), 6.45 (s, 1H), 6.65 (t, 1H), 6.80 (d, 2H), 7.14 to 7.44 (m, 8H), 6.95 (m, 2H).

【 0 1 3 2 】

工程 8

5-(5-クロロ-2,4-ジヒドロキシフェニル)-4-(4-メトキシ-フェニル)-イソオキサゾール-3-カルボン酸 エチルアミド

【 化 4 5 】



氷浴で冷却した5-(2,4-ビス-ベンジルオキシ-5-クロロフェニル)-4-(4-メトキシ-フェニル)-イソキサゾール-3-カルボン酸 エチルアミド(0.213 mg, 0.374 mmol)のジクロロメタン(5 mL)溶液に、窒素雰囲気下、三塩化ホウ素の1.0Mジクロロメタン溶液(1.12 mL, 1.12 mmol)を加えた。反応混合物を0℃で15分間、次いで室温で35分間攪拌した。反応混合物を再び0℃に冷却し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(5 mL)の添加によりクエンチした。5分間攪拌した後、ジクロロメタンを真空中で除去し、残渣を酢酸エチル(30 mL)と水(30 mL)との間で分配した。相を分離し、有機相を水(30mL)および飽和食塩水(30 mL)で洗浄し、次いで硫酸ナトリウムで乾燥した。その混合物をろ過し、ろ液の溶媒を真空中で除去し、泡状無色固体を得、シリカゲル上への吸着、次いでヘキサン中50%酢酸エチルで溶出するシリカゲル(10 g IST)フラッシュクロマトグラフィーにより精製し、無色の固体として5-(5-クロロ-2,4-ジヒドロキシフェニル)-4-(4-メトキシ-フェニル)-イソキサゾール-3-カルボン酸 エチルアミド(0.097 g, 67%)を得る。

LCMS: $[M+H]^+$ 391, 389 (^{37}Cl , ^{35}Cl). ^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO) δ 1.08 (t, 3H), 3.22 (m, 2H), 3.73 (s, 3H), 6.59 (s, 1H), 6.87 (d, 1H), 7.13-7.17 (m, 3H), 8.88 (br t, 1H), 10.09 (s, 1H), 10.62 (s, 1H).

【 0 1 3 3 】

実施例 25は、以下に記載のように蛍光偏光試験で活性 'A' を有していた。

【 0 1 3 4 】

同様に、実施例 26を上記のようにBoc保護4-ピペラジノフェニル ボロネートエステルをカップリングすることにより製造した。このボロネートエステルは1-(4-プロモフェニル)ピペラジンから、boc保護、その後のボロネートエステル形成、Pd-触媒作用されるビス(テトラメチルピナコレート)ジボロンとのカップリングにより作製された。実施例 27は同様にして作製された。実施例 27aは5-(2,4-ビス-ベンジルオキシ-5-クロロフェニル)-4-プロモ-イソキサゾール-3-カルボン酸 エチルアミドの脱保護により作製された：

【表 3】

実施例	構造	MH+	Hsp90 IC50*
26		443	A
27		377	A
27a		362	A

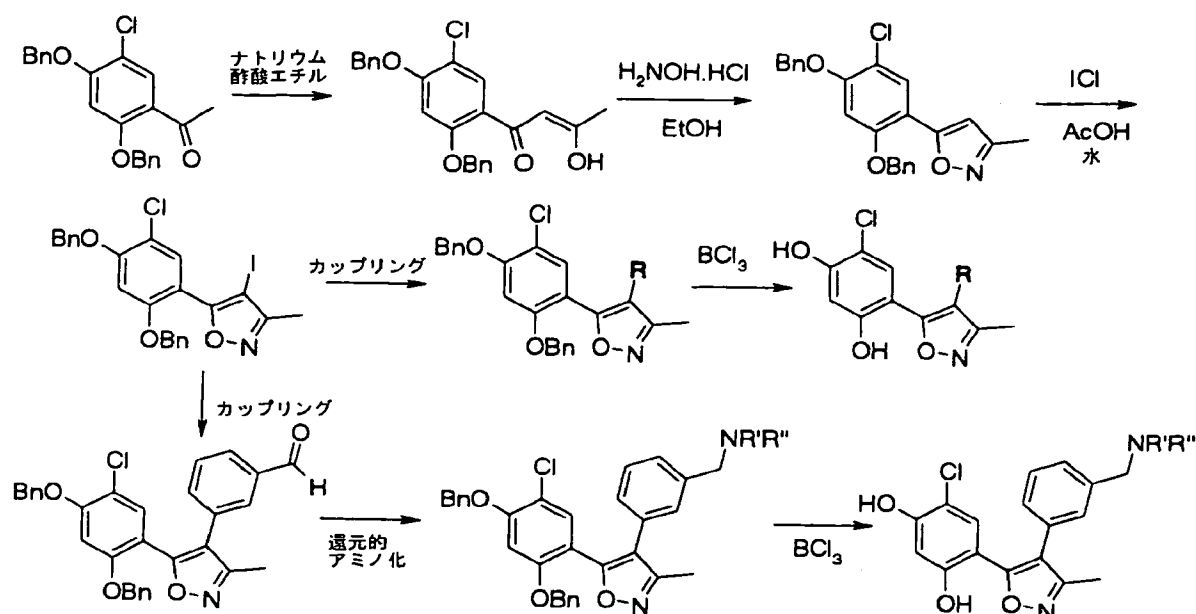
* 蛍光偏光試験

* 蛍光偏光試験

【 0 1 3 5 】

スキーム 7: 5-(2,4-ビス-ベンジルオキシ-5-クロロ-フェニル)-4-ヨード-3-メチル-イソオキサゾール 中間体の製造

【 化 4 6 】



10

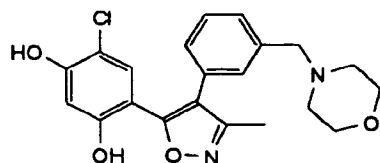
20

【 0 1 3 6 】

実施例 28

4-クロロ-6-[3-メチル-4-(3-モルホリン-4-イルメチル-フェニル)-イソオキサゾール-5-イル]-ベンゼン-1,3-ジオール

【 化 4 7 】



30

【 0 1 3 7 】

工程 1

1-(2,4-ビス-ベンジルオキシ-5-クロロ-フェニル)-3-ヒドロキシ-2-ブテン-1-オン:

ケトン(15g)のEtOAc (200ml)溶液に、小片の金属ナトリウム(3.0g)を加えた。その懸濁液を室温で15分間攪拌し、次いで一夜加熱還流した。反応を酢酸でクエンチし、黄色沈殿物をろ過した。これをヘキサン中で磨砕し、淡黄色結晶を得た。

NMRはこれが所望の物質—殆どがエノールフォームであり、—少しの痕跡量がケトフォームであることを示した。

40

【 0 1 3 8 】

工程 2

5-(2,4-ビス-ベンジルオキシ-5-クロロ-フェニル)-3-メチル-イソオキサゾール:

ジケトン(4.0g)を80%水性EtOH中に懸濁した。ヒドロキシルアミン 塩酸塩(3.4g)および酢酸ナトリウム(4.0g)を加え、2M NaOHでpHを8/9に調節した。その溶液を24時間還流した(極めてよく似たR_f値によりTLCによるモニターは困難)。この時間の後、1M HClでその溶液をpH5に酸性化し、水に注ぎ込んだ。白色の沈殿物をろ過し、水洗し、そしてヘキサンで磨砕し、白色固体を得た。

覚書; 化合物は痕跡量の不純物を除去するために必要であればエーテルで洗浄することも

50

できるが、通常必要でない。

NMRはこれが所望の物質であることを示した。

【 0 1 3 9 】

工程 3

5-(2,4-ビス-ベンジルオキシ-5-クロロ-フェニル)-4-ヨード -3-メチル-イソオキサゾール :

イソオキサゾール (2g) を酢酸 (24ml) および水 (30ml) の混液中に入れる。一塩化ヨウ素 (2g、過剰) を加え、その溶液を 80℃ で 2~3 時間加熱した。室温に冷却後、 Na_2SO_3 (亜硫酸ナトリウム) の 10% 水溶液 (50ml) を加えた。その混合物から粘性のオレンジ色の固体/油を分離し、水洗した。次いで、アセトンに溶解してろ過した。真空下でアセトンを除去し、粘 10

着性の (一夜で固化してオレンジ色の固体になる) オレンジ色油を得た。

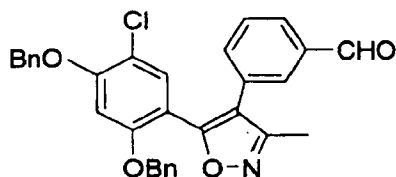
NMR および LCMS はこれが所望の物質であることを示した。

【 0 1 4 0 】

工程 4

3-[5-(2,4-ビス-ベンジルオキシ-5-クロロ-フェニル)-3-メチル-イソオキサゾール-4-イル]-ベンズアルデヒド

【 化 4 8 】



20

【 0 1 4 1 】

1M 炭酸水素ナトリウム溶液 (1.1ml、3.0 当量) および $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_2\text{Cl}_2$ (21mg、0.08 当量) を添加する前に、5-(2,4-ビス-ベンジルオキシ-5-クロロ-フェニル)-4-ヨード-3-メチル-イソオキサゾール (200mg、0.38mmol) および 3-ホルミルベンゼンボロン酸 (85mg、1.5 当量) を DMF (12ml) に攪拌しながら溶解した。反応混合物を 3 つのマイクロ波用チューブに移し、CEM マイクロ波装置内で 15 分間 150℃ の温度になるまで 200W の初期出力により照射する前に混合物内のガスを抜き、シールした。冷却すると直ぐにその反応混合物を併せ、酢酸エチル (10ml) と水 (10ml) との間で分配した。水層を分離し、再び酢酸エチル (10ml) で抽出した。次いで併せた有機相を水 (2×20ml) および塩水 (20ml) で洗浄し、真空中で濃縮する前に、 Na_2SO_4 で乾燥し、ヘキサン中 25% 酢酸エチルで溶出するシリカゲルフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。

30

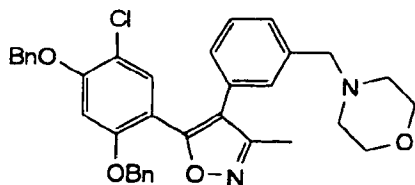
LCMS t_r = 9.06、MS m/z 510.4 $[\text{M}+\text{H}]^+$

【 0 1 4 2 】

工程 5

4-[3-[5-(2,4-ビス-ベンジルオキシ-5-クロロ-フェニル)-3-メチル-イソオキサゾール-4-イル]-ベンジル]-モルホリン

【 化 4 9 】



40

3-[5-(2,4-ビス-ベンジルオキシ-5-クロロ-フェニル)-3-メチル-イソオキサゾール-4-イル]-ベンズアルデヒド (25mg、0.05mmol) とモルホリン (0.3ml) とをマイクロ波用チューブ内で DCE (0.5ml) と一緒に混合した。トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (15mg、1.4 当量) を加え、窒素雰囲気を導入し、チューブをシールした。1 時間後、さらにトリアセ 50

トキシ水素化ホウ素ナトリウム (15mg) を加え、反応を一夜撹拌放置した。TLC分析が、反応が完結していないことを示したので、1滴の酢酸を加え、反応を再び一夜撹拌放置し、反応を1M NaHCO₃ 溶液 (7ml) でクエンチし、EtOAc (5ml) 中で抽出した。これをMgSO₄ で乾燥し、真空中で溶媒を除去し、オフホワイトの粉末として粗生成物13mgを得、脱保護工程に持って行った。

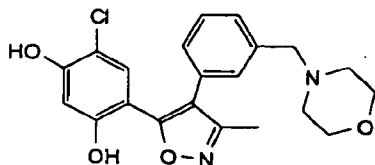
【 0 1 4 3 】

工程 6

4-クロロ-6-[3-メチル-4-(3-モルホリン-4-イルメチル-フェニル)-イソオキサゾール-5-イル]-ベンゼン-1,3-ジオール

【化 5 0】

10



4-[3-[5-(2,4-ビス-ベンジルオキシ-5-クロロ-フェニル)-3-メチル-イソオキサゾール-4-イル]-ベンジル]-モルホリンを前記で示したように脱保護し、粗製物をジクロロメタン中10%エタノールで溶出する分取TLCで精製し、白色粉末として物質0.6mg (7%収率)を得た。

20

LCMS $t_r = 5.46$, MS m/z 399.3 $[M-H]^-$

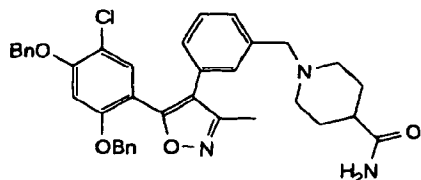
実施例 28は以下に記載のように蛍光偏光試験において活性 'A' を有していた。

【 0 1 4 4 】

実施例 29

1-[3-[5-(2,4-ビス-ベンジルオキシ-5-クロロ-フェニル)-3-メチル-イソオキサゾール-4-イル]-ベンジル]-ピペリジン-4-カルボン酸アミド

【化 5 1】



30

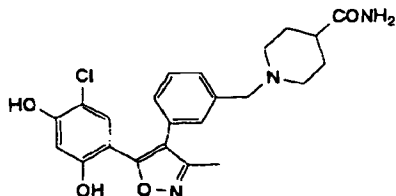
モルホリンをイソニペコタミドに換え、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (3当量) および酢酸 (1滴) を最初に添加した以外は4-クロロ-6-[3-メチル-4-(3-モルホリン-4-イルメチル-フェニル)-イソオキサゾール-5-イル]-ベンゼン-1,3-ジオールと同様の方法で製造した。18時間後に反応が完了し、得られた粗製物を後処理後に脱保護工程に持って行った。

【 0 1 4 5 】

1-[3-[5-(5-クロロ-2,4-ジヒドロキシ-フェニル)-3-メチル-イソオキサゾール-4-イル]-ベンジル]-ピペリジン-4-カルボン酸アミド

40

【化 5 2】



1-[3-[5-(2,4-ビス-ベンジルオキシ-5-クロロ-フェニル)-3-メチル-イソオキサゾール-4-イル]-ベンジル]-ピペリジン-4-カルボン酸アミドを前記で示したように脱保護し、粗

50

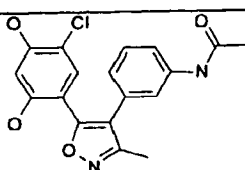
製物をジクロロメタン中10%エタノールで溶出する分取TLCで精製し、白色粉末として物質0.7mg (3%収率)を得た。

LCMS $t_r = 5.36$ 、MS m/z 442.3 $[M+H]^+$

実施例 29は以下に記載のように蛍光偏光試験において活性 'A' を有していた。

同様の方法で実施例 30を製造した：

【表 4】

実施例	構造	MH+	Hsp90 IC50
30		359	A*

* 蛍光偏光試験

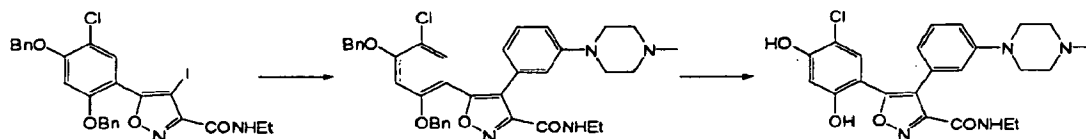
* 蛍光偏光試験

【0146】

実施例 31

スキーム 8：

【化53】

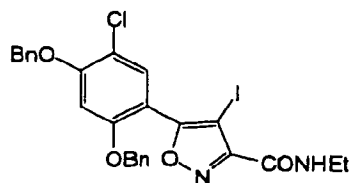


【0147】

工程 1

5-(2,4-ビス-ベンジルオキシ-5-クロロ-フェニル)-4-ヨード-イソオキサゾール-3-カルボ 30
ン酸 エチルアミド

【化54】



加熱還流(油浴100℃)して混合物が均一にする前に、5-(2,4-ビス-ベンジルオキシ-5-クロロ-フェニル)-イソオキサゾール-3-カルボン酸 エチルアミド(0.90g、1.94mmol)、N-ヨ 40
ードスクシンイミド(0.44g、1当量)およびアンモニウムセリウム(IV)ナイトレート(0.53g、0.5当量)をアセトニトリル(55ml)中に懸濁した。18時間後に溶液を冷却し、真空中で溶媒を除去し、濃オレンジ色油を得た。これをDCM (25ml)と水(10ml)との間で分配し、有機層を維持し、Na₂SO₄で乾燥前に塩水(2×25ml)で洗浄した。DCMを真空中で除去し、オレンジ色/黄褐色の粉末として物質0.88g (77%収率)を得た。

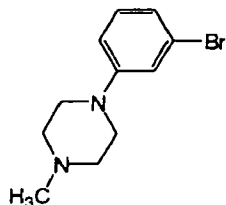
LCMS $t_r = 8.75$ 、MS m/z 589.1 $[M+H]^+$

【0148】

工程 2

1-(3-プロモ-フェニル)-4-メチル-ピペラジン

【化 5 5】



1,3-ジプロモベンゼン(0.90ml、7.49 mmol)、N-メチルピペラジン(0.28ml、2.50mmol) および無水トルエン(7ml)を、シリンジで、乾燥しアルゴンを満たしたフラスコに加えた。BINAP (47mg)およびPd₂dba₃ (23mg)を導入する前に、溶液を完全に混合し、フラスコをアルゴンで再び満たし、シリンジを介してDBU (0.93g、2.5当量)を加える。新たに磨いたナトリウムtertブトキシドを加え反応を開始する前に、反応混合物を60℃に暖めた。その反応を60℃で一夜攪拌放置し、TLC分析がいくらかのピペラジンがまだ存在することを示すように現れたので、その反応をもう24時間100℃に加熱し、攪拌し、その後EtOAc (20ml)と水(20ml)との間で分配した。水層を再びEtOAcで抽出し、併せた有機物を1.6M HCl溶液で洗浄した(2×10ml)。次いで、EtOAc中に抽出して戻す(2×15ml)前に、最初に生成物を含む酸性溶液を、酸性溶液と同様の容量の1M NaOH溶液を用いてアルカリ性にし、次いで注意深く固体の炭酸水素ナトリウムを加えてpH=8.5にした。塩水で洗浄し、MgSO₄で乾燥し、蒸発乾固して黄色油として純粋な物質0.50g (78%収率)を得た。

LCMS t_R = 4.55、MS m/z 255.4/257.3 [M+H]⁺

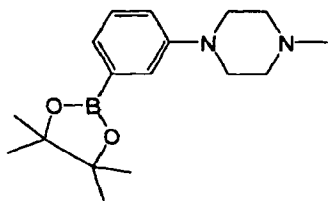
20

【0 1 4 9】

工程 3

1-メチル-4-[3-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-フェニル]-ピペラジン

【化 5 6】



30

アルゴンを充填し、シールしたマイクロ波用チューブ内のPdCl₂(dppf)·DCM (10mg、0.012 mmol)の無水トルエン(4ml)溶液に、1-(3-プロモ-フェニル)-4-メチル-ピペラジン(100mg、0.39mmol)、Et₃N (0.11ml、2当量)および4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン(0.09ml、1.5当量)を加えた。200Wの初期出力を用いて100℃で、1時間CEMマイクロ波反応器内で照射する前にマイクロ波用チューブを真空にし、アルゴンで充填した。反応混合物をさらにトルエン(6ml)と水(10ml)との間で分配し、有機層を分離し、水洗し(1×10ml)、MgSO₄で乾燥し、次いで真空中で蒸発させ、紫色/褐色の残渣を得、それをさらに精製せずにスズキカップリングに用いた。

LCMS t_R = 0.97、MS m/z 303.5 [M+H]⁺

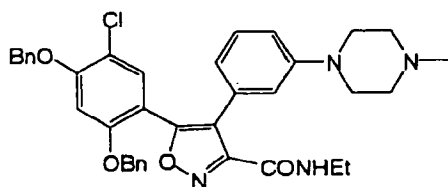
40

【0 1 5 0】

工程 4

5-(2,4-ビス-ベンジルオキシ-5-クロロ-フェニル)-4-[3-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-フェニル]-イソオキサゾール-3-カルボン酸 エチルアミド

【化 5 7】



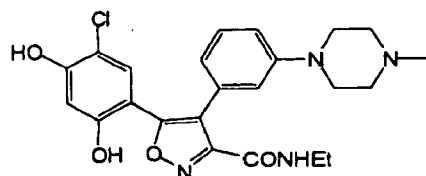
前記のスズキ方法を用いて5-(2,4-ビス-ベンジルオキシ-5-クロロ-フェニル)-4-プロモ-イソオキサゾール-3-カルボン酸エチルアミド(38mg, 0.07mmol)および1-メチル-4-[3-(4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-フェニル]-ピペラジン(31mg, 2 10当量)を互いに結合させ、褐色の油として粗製物37mg (83% 収率)を得、それを脱保護工程に持って行った。

【 0 1 5 1】

工程 5

5-(5-クロロ-2,4-ジヒドロキシ-フェニル)-4-[3-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-フェニル]-イソオキサゾール-3-カルボン酸 エチルアミド

【化 5 8】



20

前記で示したように5-(2,4-ビス-ベンジルオキシ-5-クロロ-フェニル)-4-[3-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-フェニル]-イソオキサゾール-3-カルボン酸 エチルアミドを脱保護した。反応の間に形成した沈殿物を分離し、EtOAcと水との間で分配し、水層を維持し、固体炭酸水素ナトリウムを用いて塩基性化し、生成物をEtOAc (2×10ml)を用いて抽出した。併せた有機物を塩水(10ml)で洗浄し、MgSO₄で乾燥し、真空中で蒸発させ、黄褐色粉末として物質5.2mg (20% 収率)を得た。

LCMS $t_R = 5.58$, MS m/z 457.3 $[M+H]^+$

30

δ_H (d'-MeOH), 7.17 (1H, m, Ar-H), 7.09 (1H, s, Ar-H), 6.94 (1H, m, Ar-H), 6.80 (1H, m, Ar-H), 6.49 (1H, s, Ar-H), 3.13 (4H, t, NCH₂CH₂N-CH₃), 2.69 (2H, q, CONHCH₂CH₃), 2.61 (4H, t, NCH₂CH₂N-CH₃), 2.37 (3H, s, NCH₂CH₂N-CH₃), 1.19 (3H, t, CONHCH₂CH₃)

実施例 31は以下に記載のように蛍光偏光試験において活性 'A' を有していた。

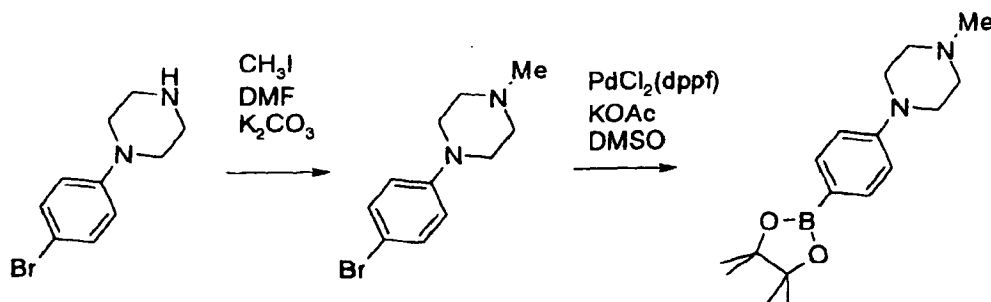
【 0 1 5 2】

以下の表中の実施例32~38を同様にして製造したが、以下の変法を用いた：

1. 実施例 36について、ジオキサボロラン中間体を次のようにして製造した：

スキーム

【化 5 9】



40

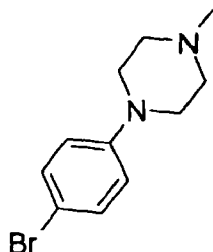
【 0 1 5 3】

50

工程 1

1-(4-ブロモ-フェニル)-4-メチル-ピペラジン

【化 6 0】



10

DMF (15ml)中の1-(4-ブロモ-フェニル)-ピペラジン(1g、4.1mmol)および炭酸カリウム(1.8g、3当量)をヨウ化メチル(250 μ l、1.1当量)で処理し、溶液を室温で一夜攪拌した。反応を脱イオン水(10ml)でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機相を炭酸水素ナトリウムで洗浄し、ジメチル化されたどんな不純物も除去し、溶媒を除去して1-(4-ブロモ-フェニル)-4-メチル-ピペラジンを収率73%で得た。

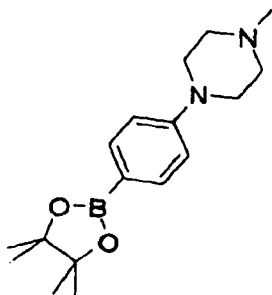
LC保持時間 2.21分間 [M+H]⁺ 256 (実施時間 3.75分間)

【 0 1 5 4】

工程 2

1-メチル-4-[4-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-フェニル]-ピペラジン 20

【化 6 1】



DMSO (15ml)中の1-(4-ブロモ-フェニル)-4-メチル-ピペラジン(750mg、3mmol)をビス(ピナコレート)ジボラン(1.1g、1.5当量)および酢酸カリウム(900mg、3当量)と一緒にした。懸濁液をPdCl₂(dppf) (触媒)で処理する前に80℃で攪拌してガスを抜いた。3時間後に追加のビス(ピナコレート)ジボラン(1当量)を加え、さらに2時間攪拌した。懸濁液を酢酸エチルと水との間で分配した。ジクロロメタン中0~8%のメタノール勾配のカラムクロマトグラフィーによる精製で1-メチル-4-[4-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-フェニル]-ピペラジンを収率62%で得た。

LC保持時間 1.83分間 [M+H]⁺ 303 (実施時間 3.75分間)

【 0 1 5 5】

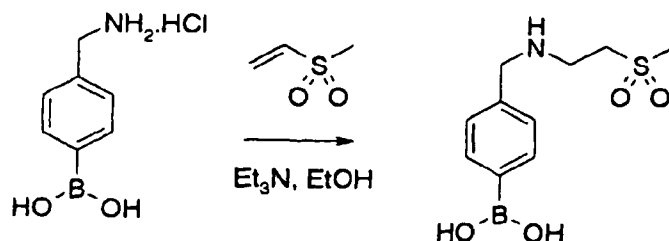
2. 実施例 37および38について、ジアオキサボロランの代わりにボロン酸中間体を用いた。前者は前者は次のように製造される。:

【 0 1 5 6】

4-[(2-メチルスルホニル)-エチルアミノメチル]-フェニルボロン酸(実施例 37用中間体)

40

【化 6 2】



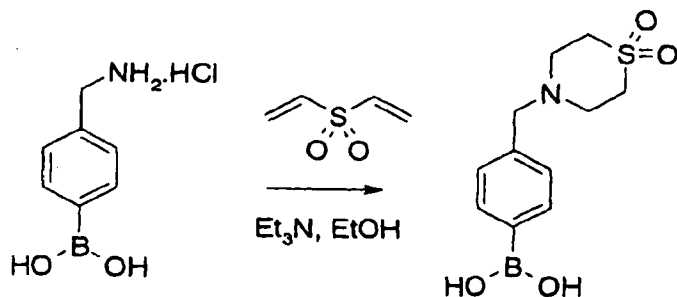
エタノール (5ml) 中の 4-アミノメチルフェニルボロン酸 塩酸塩 (560mg、3mmol) をメチル 10
 ビニルスルホン (260 μ l、1当量) およびトリエチルアミン (1.2ml、3当量) で処理した。そ
 の溶液を 100℃ で 2 時間攪拌した。エタノール真空下で除去し、水およびブタノールで分配
 し、収率 94% の 4-[(2-メチルスルホニル)-エチルアミノメチル]-フェニルボロン酸を得た

LC 保持時間 0.39 分間 [M+H]⁺ 258 (実施時間 3.75 分間)

【 0 1 5 7 】

4-[N-メチル S,S-ジオキソ-チオモルホリノ]-フェニルボロン酸 (実施例 38 用中間体)

【化 6 3】

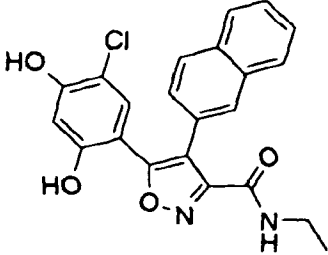
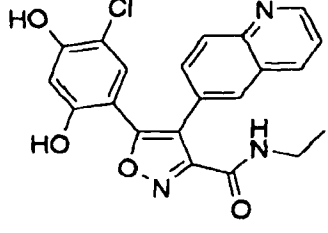
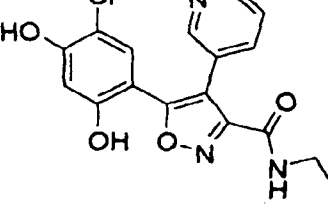


20

エタノール (8ml) 中の 4-アミノメチル フェニルボロン酸 塩酸塩 (456mg、2.4mmol) を、
 ビニルスルホン (244 μ l、1当量) およびトリエチルアミン (2当量) で処理し、溶液を 100℃
 で 3 時間攪拌した。エタノールを真空下で除去し、水およびブタノールで分配し、物質を 30
 収率 88% で得た。

LC 保持時間 1.65 分間 [M+H]⁺ 270 (実施時間 8 分間)

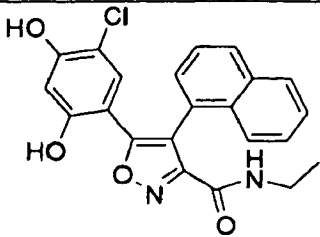
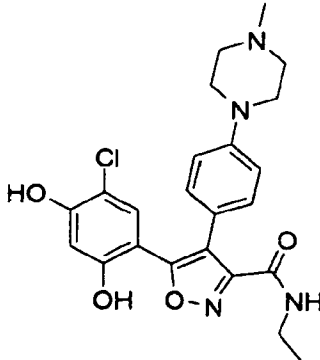
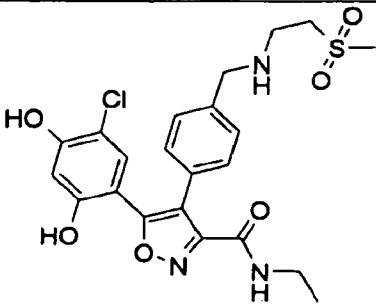
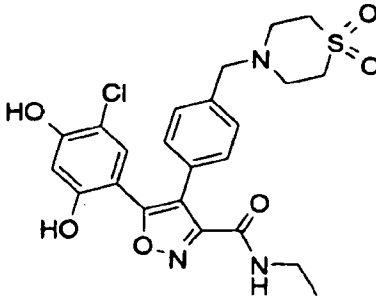
【表 5 - 1】

実施例	構造	MH+	Hsp90 IC50*
32		409 411	A
33		410 412	A
34		360 362	A

10

20

【表 5 - 2】

35		409 411	A
36		457 459	A
37		494 496	A
38		506 508	A

10

20

30

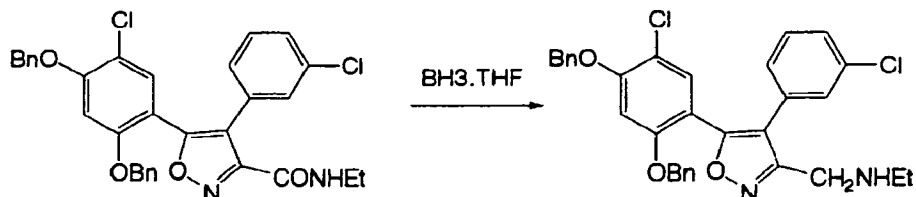
40

【 0 1 5 8 】

実施例 39

スキーム 9:

【化 6 4】

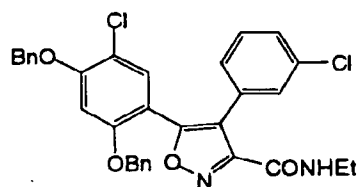


【 0 1 5 9 】

工程 1

5-(2,4-ビス-ベンジルオキシ-5-クロロ-フェニル)-4-(3-クロロ-フェニル)-イソオキサゾール-3-カルボン酸 エチルアミド

【化 6 5】



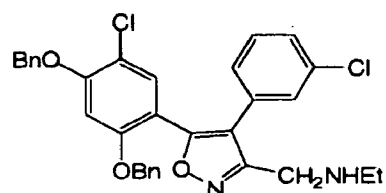
5-(2,4-ビス-ベンジルオキシ-5-クロロ-フェニル)-4-プロモ-イソオキサゾール-3-カルボン酸 エチルアミド (60mg、0.11mmol) と、3-クロロベンゼン ボロン酸 (23mg、1.3当量) とを前記のスズキ方法を用いて互いに結合させ、褐色粉末として粗製物 35mg (55% 収率) を得、それを次の工程に持って行った。

【 0 1 6 0 】

工程 2

[5-(2,4-ビス-ベンジルオキシ-5-クロロ-フェニル)-4-(3-クロロ-フェニル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-エチル-アミン

【化 6 6】



5-(2,4-ビス-ベンジルオキシ-5-クロロ-フェニル)-4-(3-クロロ-フェニル)-イソオキサゾール-3-カルボン酸 エチルアミド (36mg、0.06mmol) の無水 THF 溶液に、アルゴン下、1M ボラン-THF 錯体 (1ml) を加え、溶液を一夜還流した。冷却後、溶液を Isolute (商標) SPE Flash SCX-2 5g カラムに注いぎ、メタノール (2×20ml) で素早く溶出した。次いで、10% メタノール中アンモニア (2×10ml) の混液で溶出し、それを真空中で蒸発させて所望の物質の淡黄色粉末 23mg (65% 収率) を回収した。

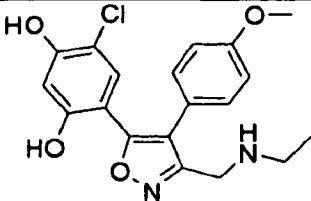
LCMS (LCT) $t_r = 8.18$ 、MS m/z 558.8 $[M+H]^+$

実施例 39 は以下に記載のように蛍光偏光試験において活性 'A' を有していた。

【 0 1 6 1 】

実施例 40 を同様に製造した：

【表 6】

実施例	構造	MH+	Hsp90 IC50*
40		375 377	A

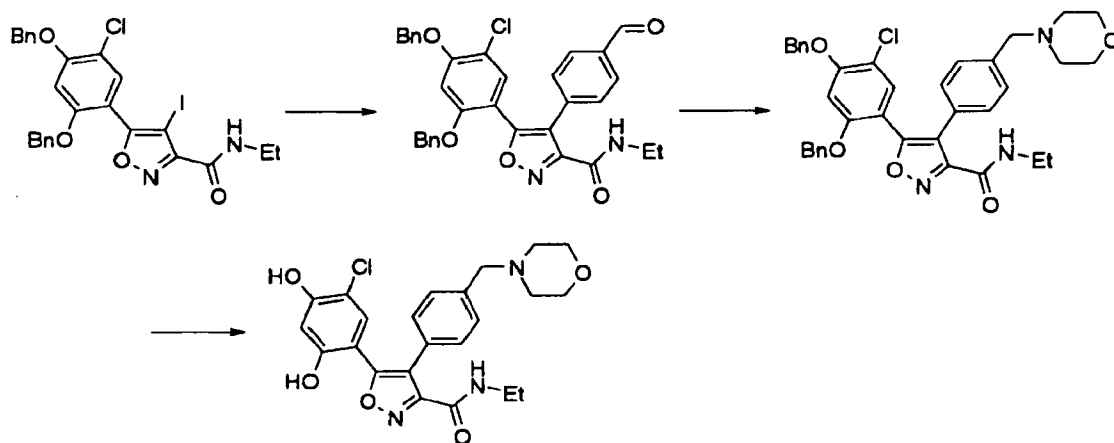
* 蛍光偏光試験

【 0 1 6 2 】

実施例 41

スキーム 10:

【化 6 7】

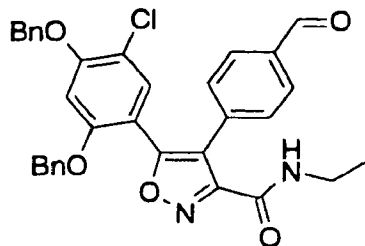


工程 1

5-(2,4-ビス-ベンジルオキシ-5-クロロ-フェニル)-4-(4-ホルミル-フェニル)-イソオキサゾール-3-カルボン酸 エチルアミド

【 0 1 6 3 】

【化 6 8】



5-(2,4-ビス-ベンジルオキシ-5-クロロ-フェニル)-4-ヨード-イソオキサゾール-3-カルボン酸 エチルアミド(実施例 31のようにに製造した) (2 g, 3.4 mmol)、4-ホルミルボロン酸 (0.612 g, 4.08 mmol)、NaHCO₃ (10.2 ml, 1M水溶液、10.2 mmol)、PdCl₂(PPh₃)₂ (119 mg, 0.17 mmol)およびDMF (50 ml)を併せた。次いで、その混合物を、80℃で1時間加熱する前に、それにN₂を5分間通して泡立ててガス抜きをした。次いで、その混合物を真空中で蒸発させEtOAc (3×50 ml)と水(50 ml)との間で分配した。併せて、乾燥(Na₂SO₄)

10

20

40

50

した有機物を真空中で蒸発させて粗製油を得た。これをEtOAcに溶解してSiO₂の詰め物を通して、EtOAcで洗浄した。ろ液を真空中で蒸発させ生じた油を、Et₂Oを用いて磨砕し、浅色の固体として5-(2,4-ビス-ベンジルオキシ-5-クロロ-フェニル)-4-(4-ホルミル-フェニル)-イソオキサゾール-3-カルボン酸 エチルアミド (1.577 g, 82%)を得た。

LC/MS: RT = 2.908分 567.3 (MH⁺)

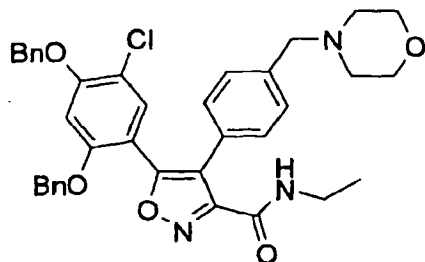
【 0 1 6 4 】

工程 2

5-(2,4-ビス-ベンジルオキシ-5-クロロ-フェニル)-4-(4-ホルホルリン-4-イルメチル-フェニル)-イソオキサゾール-3-カルボン酸 エチルアミド

【化 6 9】

10



5-(2,4-ビス-ベンジルオキシ-5-クロロ-フェニル)-4-(4-ホルミル-フェニル)-イソオキサゾール-3-カルボン酸 エチルアミド (730 mg, 1.29 mmol)、ホルホルリン (0.225 ml, 2.58 mmol)、粉末モリキュラーシーブ3A (730 mg) および MeOH (21 ml) の混合物に、酢酸 (0.37 ml, 6.44 mmol) を滴下した。これを N₂ 下で一夜攪拌放置した。次いで、その混合物を真空中で蒸発させ、生じた粗製物を CH₂Cl₂ (3×40 ml) と飽和 NaHCO₃ 溶液 (40 ml) との間で分配した。併せて、乾燥 (Na₂SO₄) した有機物を真空中で蒸発させ、黄色固体として粗製の 5-(2,4-ビス-ベンジルオキシ-5-クロロ-フェニル)-4-(4-ホルホルリン-4-イルメチル-フェニル)-イソオキサゾール-3-カルボン酸 エチルアミド (810 mg) を得た。

LC/MS: RT = 2.365分 638.4 (MH⁺)

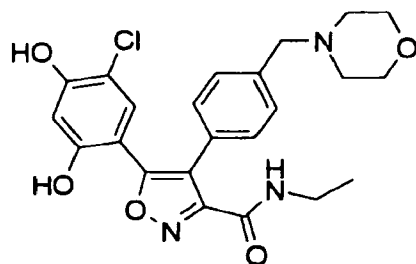
【 0 1 6 5 】

工程 3

5-(5-クロロ-2,4-ジヒドロキシ-フェニル)-4-(4-ホルホルリン-4-イルメチル-フェニル)-イソオキサゾール-3-カルボン酸 エチルアミド

【化 7 0】

30



粗製の 5-(2,4-ビス-ベンジルオキシ-5-クロロ-フェニル)-4-(4-ホルホルリン-4-イルメチル-フェニル)-イソオキサゾール-3-カルボン酸 エチルアミド (810 mg, ~1.29 mmol) の CH₂Cl₂ (30 ml) 溶液に、0℃で BCl₃ (1M sol. in CH₂Cl₂, 3.87 ml, 3.87 mmol) を滴下した。次いで反応を室温に戻した。次いで、飽和 NaHCO₃ 水溶液 (40 ml) をゆっくり加え、生じた混合物を真空中で蒸発させた。次いで、これを EtOAc (3×50 ml) と水 (50 ml) との間で分配した。併せて、乾燥 (Na₂SO₄) した有機物を真空中で蒸発させた。CH₂Cl₂ - 10% MeOH / 1% NH₃ / CH₂Cl₂ で溶出するフラッシュクロマトグラフィーで黄色泡状として 5-(5-クロロ-2,4-ジヒドロキシ-フェニル)-4-(4-ホルホルリン-4-イルメチル-フェニル)-イソオキサゾール-3-カルボン酸 エチルアミド (380 mg, 2工程をとって 64%) を得た。

LC/MS: RT = 1.751分 458.2 (MH⁺)

40

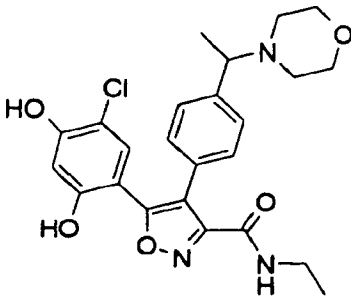
50

実施例 41は以下に記載のように蛍光偏光試験において活性 'A' を有していた。

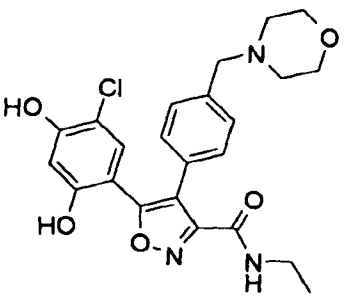
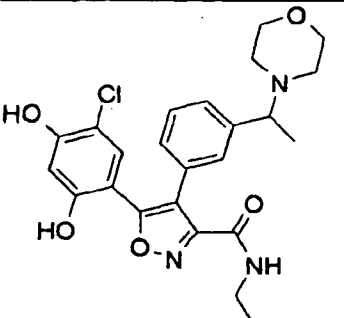
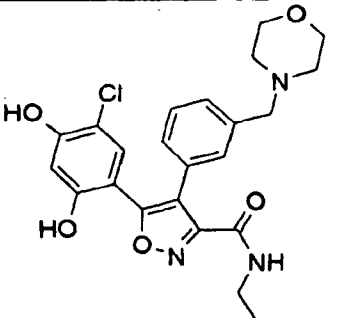
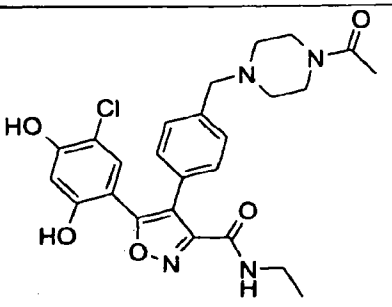
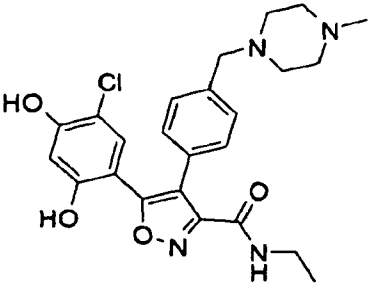
【 0 1 6 6 】

以下の表において、適当なアルデヒドまたはケトンを用いて、実施例 41に類似の方法により実施例 42～64を製造した。

【表 7 - 1】

実施例	構造	MH+	Hsp90 IC50*
42		472 474	A

【表 7 - 2】

43		458 460	A
44		472 474	A
45		458	A
46		499 501	A
47		471 473	A

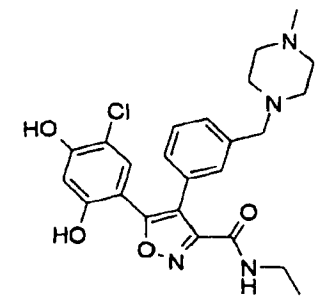
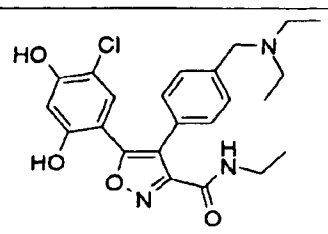
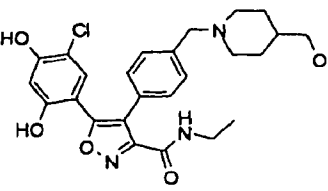
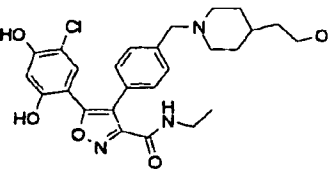
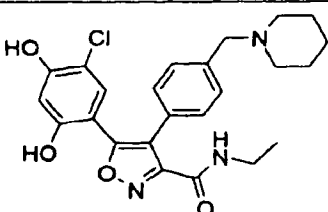
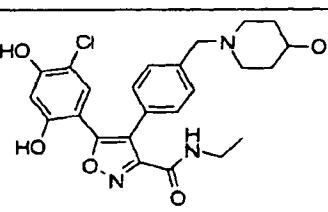
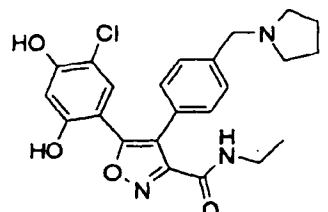
10

20

30

40

【表 7 - 3】

48		471	A
49		444 446	A
50		486 488	A
51		500 502	A
52		456 458	A
53		472 474	A
54		442	A

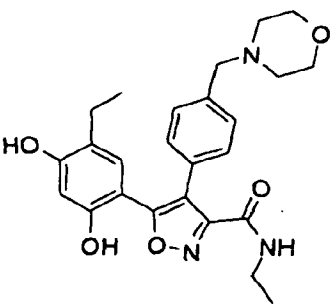
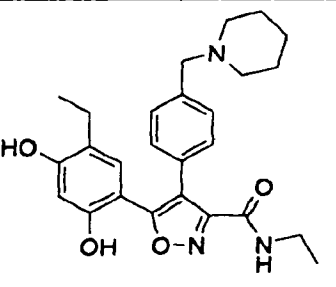
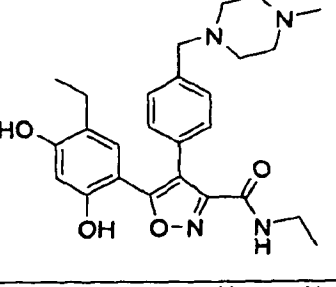
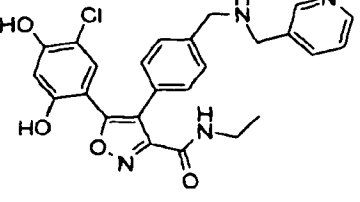
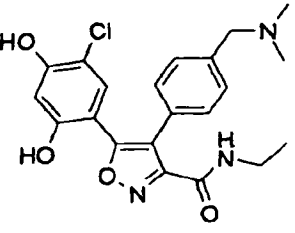
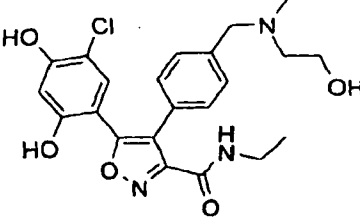
10

20

30

40

【表 7 - 4】

55		452	A**
56		450	A**
57		465	A**
58		479 481	A
59		416 418	A
60		446 448	A

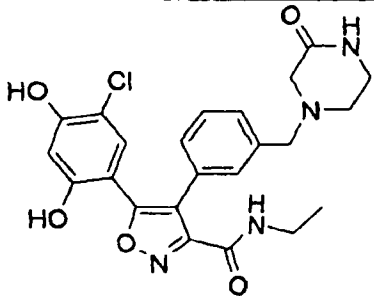
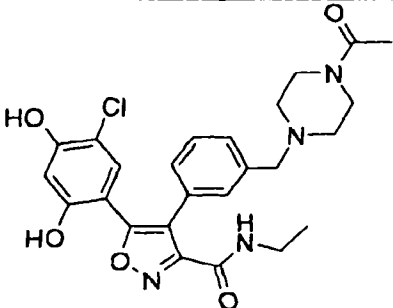
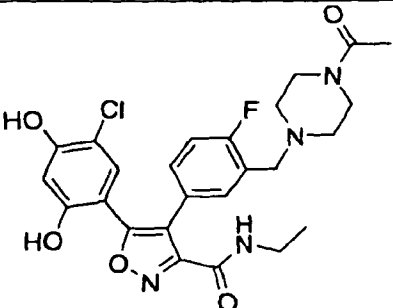
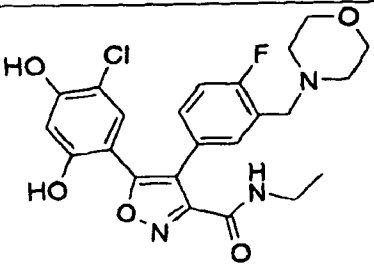
10

20

30

40

【表 7 - 5】

61		471 473	A
62		499 501	A
63		517 519	A
64		476 478	A

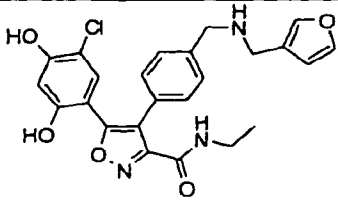
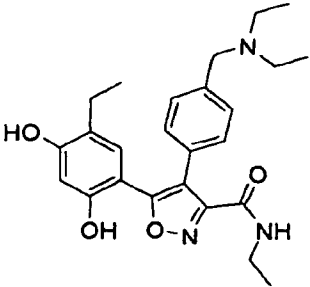
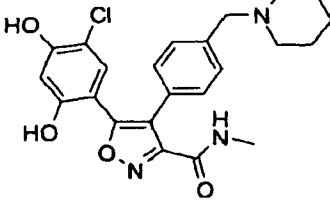
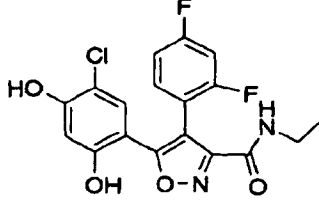
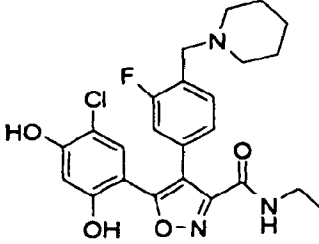
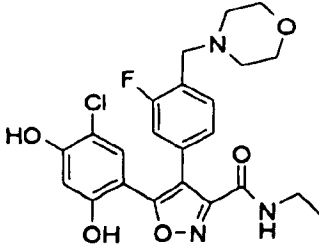
・*蛍光偏光試験

・**エチル レゾルシノール出発物質から製造した

【 0 1 6 7 】

追加の化合物 41a～sを、実施例 41に類似の方法により製造した：

【表 8 - 1】

実施例	構造	MH+	Hsp90 IC50*
41a		468	A
41b		438	A**
41c		442	A
41e		395	A
41f		474	A
41g		476	A

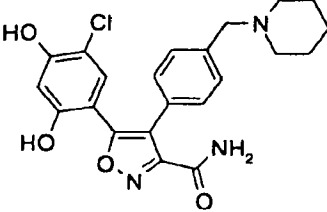
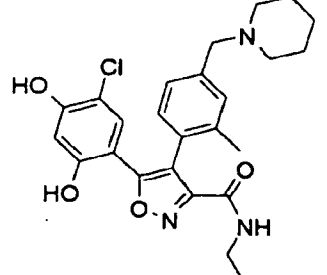
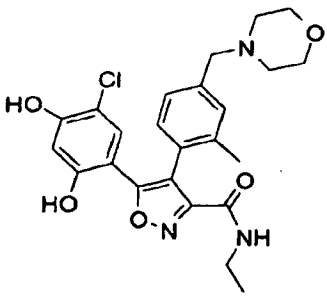
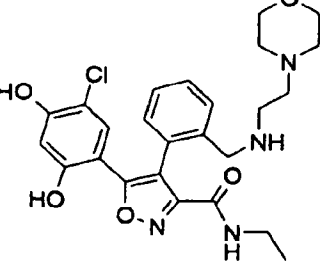
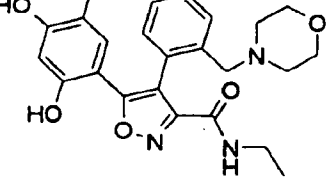
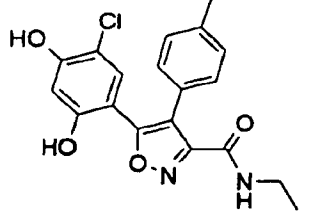
10

20

30

40

【表 8 - 2】

41h		428	A
41i		470	A
41j		472	A
41k		502	A
41m		458	A
41n		389	A***

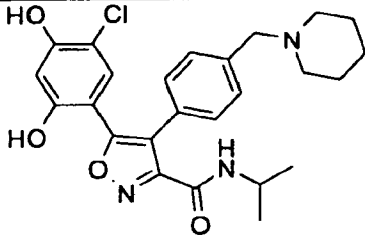
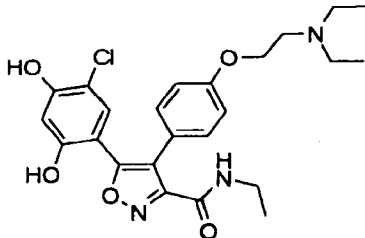
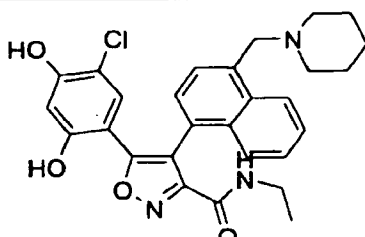
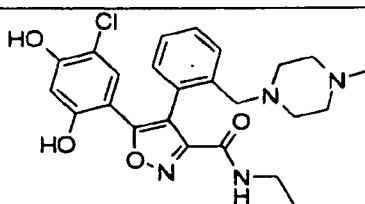
10

20

30

40

【表 8 - 3】

41p		471	A
41q		475	A****
41r		507	A*****
41s		472	A

・ * 蛍光偏光試験

・ ** エチル レゾルシノール 出発物質から製造した

・ *** アルデヒド中間体の還元により製造した

・ **** 中間体フェノールのアルキル化により製造した

・ ***** ナフチルアルデヒドから製造した

【 0 1 6 8 】

実施例 65

反応スキーム：

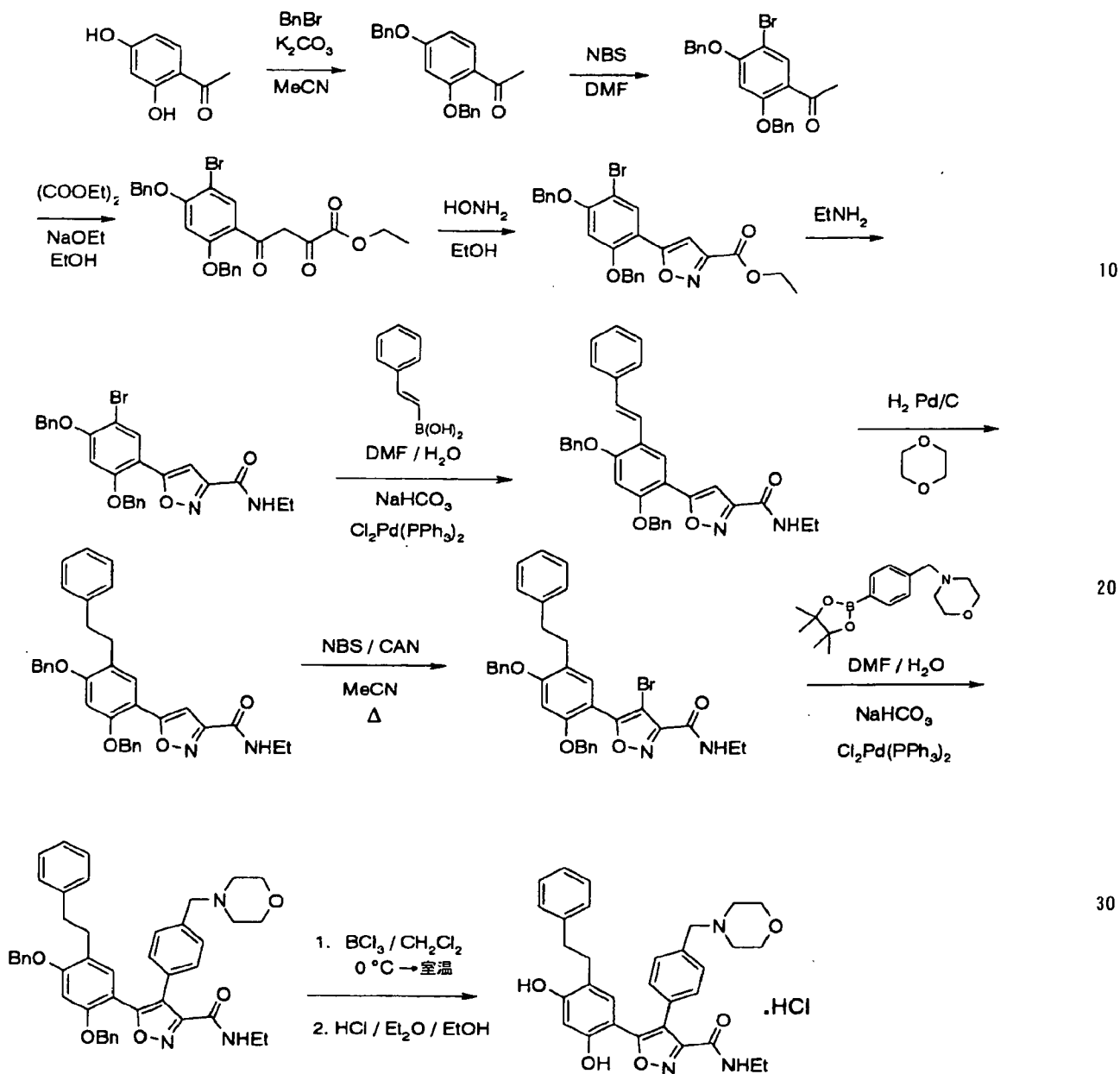
10

20

30

40

【化 7 1】

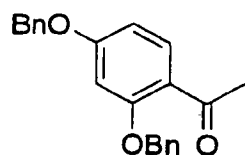


【 0 1 6 9 】

工程 1

1-(2,4-ビス-ベンジルオキシ-フェニル)-エタノン

【化 7 2】



2,4-ジヒドロキシアセトフェノン 35g (0.230 mol、1当量) をアセトニトリル 500ml に溶解した。炭酸カリウム 79.5g (0.575 mol、2.5当量) およびベンジルプロマイド 86.6g (0.506 mol、2.2当量) を加えた。その混合物を 64 時間還流し、冷却し、アセトニトリルを減圧下に除去した。残渣を水と酢酸エチルとの間で分離した。残渣は主にモノベンジル化レゾルシノールであった。

【 0 1 7 0 】

次いで、粗生成物(43g)をDMF (250ml)に溶解した。炭酸カリウム(29g、0.210 mol、1.2当量)およびベンジルプロマイド25ml (0.210 mol、1.2当量)を添加し、その混合物を一夜攪拌した。溶媒を減圧下に除去し、残渣を酢酸エチルと水との間で分離した。溶媒の除去後に、ヘキサンを用いて残渣を磨砕し、過剰のベンジルプロマイドを除去した。

LC-MS [M+H]⁺ = 333

収率 : 51.2g (67%)

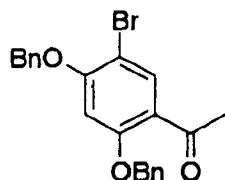
【 0 1 7 1 】

工程 2

1-(2,4-ビス-ベンジルオキシ-5-ブロモ-フェニル)-エタノン

10

【化73】



1-(2,4-ビス-ベンジルオキシ-フェニル)-エタノン51.2g (0.154 mol、1当量)をDMF (250ml)に溶解した。DMF 100ml中のN-ブロモスクシンイミド27.42g (0.154 mol、1当量)を滴下した。その混合物を室温で一夜攪拌した。反応混合物を水700mlに注ぎ、沈殿物をろ取した。ろ過ケーキを水で洗浄し、無色固体をアセトニトリル370mlから再結晶した。

LC-MS [M+H]⁺ = 411および413

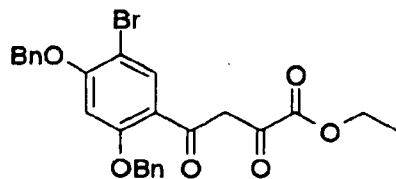
収率 : 58.15g (92%)

【 0 1 7 2 】

工程 3

4-(2,4-ビス-ベンジルオキシ-5-ブロモ-フェニル)-2,4-ジオキソ-酪酸 エチルエステル

【化74】



30

ナトリウム9.75g (0.424 mol、3当量)を無水エタノール500mlに溶解した(1.5時間)。1-(2,4-ビス-ベンジルオキシ-5-ブロモ-フェニル)-エタノン58g (0.141 mol、1当量)およびシュウ酸ジエチル30.98g (0.212 mol、1.5当量)を加え、その混合物を2時間還流した。冷却後、その混合物を2N HCl 220mlに注ぎ、生成物をジクロロメタン700mlで抽出した。溶媒を減圧下に除去し、黄色残渣をジエチルエーテル150mlを用いて磨砕した。

収率 : 69.24g (96%)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.27 (t, 3H)、4.27 (q, 2H)、5.13 (d, 2H)、6.54 (s, 1H)、7.37 (m, 10H)、8.17 (s, 1H)

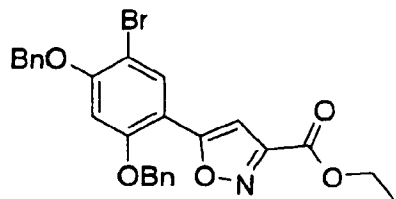
40

【 0 1 7 3 】

工程 4

5-(2,4-ビス-ベンジルオキシ-5-ブロモ-フェニル)-イソオキサゾール-3-カルボン酸 エチルエステル

【化 7 5】



4-(2,4-ビス-ベンジルオキシ-5-ブロモ-フェニル)-2,4-ジオキソ-酪酸 エチルエステル 69.3g (0.135 mol、1当量)をエタノール750mlに溶解した。ヒドロキシルアミン 塩酸塩 14 10 .11g (0.203 mol、1.5当量)を加えた。混合物を2.5時間還流し、冷却した。次いで、それを水1000mlに注ぎ、沈殿物をろ取した。ろ過ケーキを水500mlその後ジエチルエーテル75mlで洗浄して乾燥した。

収率：67.62g (99%)

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 1.39 (t, 3H)、4.41 (q, 2H)、5.11 (d, 2H)、5.15 (d, 2H)、6.58 (s, 1H)、6.99 (s, 1H)、7.35 (m, 10H)、8.16 (s, 1H)

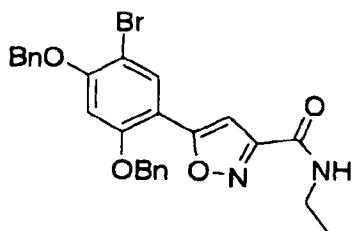
【0 1 7 4】

工程 5

5-(2,4-ビス-ベンジルオキシ-5-ブロモ-フェニル)-イソオキサゾール-3-カルボン酸 エチルアミド

20

【化 7 6】



5-(2,4-ビス-ベンジルオキシ-5-ブロモ-フェニル)-イソオキサゾール-3-カルボン酸 エチルエステルを、エタノールおよびエチルアミン(メタノール中2M、3当量)に懸濁し、生 30 じた黄色懸濁液を窒素下に還流し(80℃)、その時点で試薬は溶液となった。これを14時間加熱し、次いで室温に冷却した。形成した白色沈殿物をろ取し、真空乾燥する前にさらにエタノールで洗浄した。

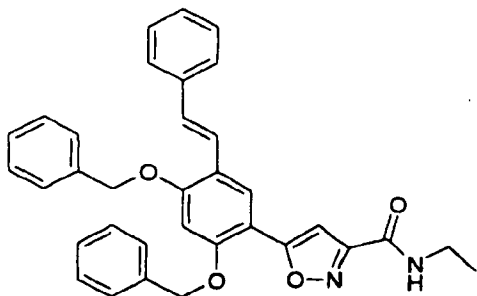
LC-MS保持時間2.868分間 $[\text{M}+\text{H}]^+ = 507 \text{ \& } 509$ (実施時間3.75 分間)

【0 1 7 5】

工程 6

5-(2,4-ビス-ベンジルオキシ-5-スチリルフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボン酸 エチルアミド

【化 7 7】



40

trans-2-フェニルビニルボロン酸 (0.472 g、3.2 mmol) および 5-(2,4-ビス-ベンジルオキシ-5-ブロモフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボン酸 エチルアミド (1.079 g、2.13 50

mmol)の混合物に、炭酸水素ナトリウム(536 mg、6.39 mmol)、次いでDMF (25 mL)および水(5 mL)を加えた。この混合物を真空引きおよび窒素をさっと流すことによりガス抜きし(3回)、次いで窒素ガスを、その混合物をとおして5分間泡立てた。ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (II) (149 mg、0.21 mmol)を加え、反応混合物を窒素雰囲気下に、80℃で7時間加熱した(10分後に反応混合物は色が暗褐色になった)。反応混合物を室温に冷却し、溶媒の大部分を真空中で除去した。生じた残渣を酢酸エチル(100 mL)と水(100 mL)との間で分配し、その混合物をセライトパッドろ過してパラジウム残渣を除去した。相を分離し、有機相を水(2×50 mL)および飽和食塩水(100 mL)で洗浄し、次いで硫酸ナトリウムで乾燥した。その混合物をろ過し、ろ液の溶媒を真空中で除去し、褐色固体(800 mg)を得た。セライトろ過ケーキをジクロロメタンで洗浄し、次いで硫酸ナトリウムで乾燥した。その混合物をろ過し、ろ液の溶媒を真空中で除去し、褐色固体(541 mg)を得た。併せた生成物パッチを酢酸エチル-ヘキサン混液を用いて磨砕することにより精製し、淡褐色固体として5-(2,4-ビス-ベンジルオキシ-5-スチリルフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボン酸 エチルアミド(808 mg、71%)を得た。

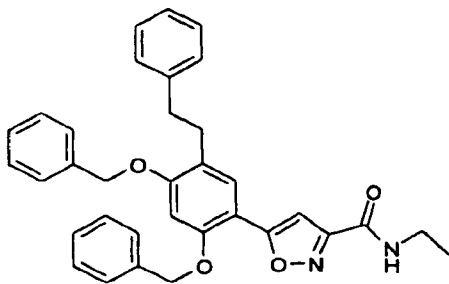
LCMS: [M+H]⁺ 531. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.12 (t, 3H), 3.37 (m, 2H), 4.95 (s, 2H), 5.07 (s, 2H), 6.46 (s, 1H), 6.70 (brt, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.17 (d, 1H), 7.23 (d, 1H), 7.32-7.44 (m, 15H), 8.09 (s, 1H)

【 0 1 7 6 】

工程 7

5-(2,4-ビス-ベンジルオキシ-5-フェネチルフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボン酸 エチルアミド

【 化 7 8 】



パラジウム炭触媒(10%、50mg)を、窒素雰囲気下に、ガス抜きした5-(2,4-ビス-ベンジルオキシ-5-スチリルフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボン酸 エチルアミド(690 mg、1.30 mmol)の1,4-ジオキサン(50 mL)溶液に加えた。反応混合物を、さらにPd炭触媒(50 mg)を0.75および2.5時間で加え、全部で4.75時間水素添加した。反応混合物をセライトパッドろ過し、それを1,4-ジオキサン(20 mL)およびジクロロメタン(20 mL)で洗浄した。併せたら液の溶媒を真空中で除去しクリーム色の固体を得、それをヘキサン中10~50%酢酸エチルで溶出するシリカゲル(20 g、1ST)フラッシュクロマトグラフィーにより精製し、単黄色固体として5-(2,4-ビス-ベンジルオキシ-5-フェネチルフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボン酸 エチルアミド(609 mg、88%)を得た。

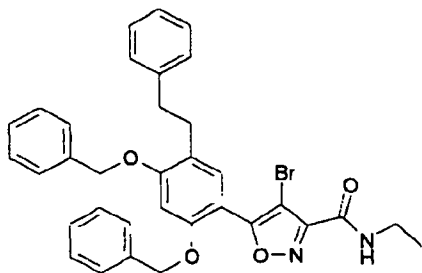
LCMS: [M+H]⁺ 533. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.26 (t, 3H), 2.86-2.96 (m, 4H), 3.49 (m, 2H), 5.03 (s, 2H), 5.18 (s, 2H), 6.56 (s, 1H), 6.81 (t, 1H), 7.07 (s, 1H), 7.15-7.20 (m, 3H), 7.23-7.28 (m, 2H), 7.31-7.42 (m, 10H), 7.73 (s, 1H)

【 0 1 7 7 】

工程 8

5-(2,4-ビス-ベンジルオキシ-5-フェネチルフェニル)-4-ブロモ-イソオキサゾール-3-カルボン酸 エチルアミド

【化 7 9】



10

アセトニトリル (20 mL) 中の 5-(2,4-ビス-ベンジルオキシ-5-フェネチルフェニル)-イソオキサゾール-3-カルボン酸 エチルアミド (564 mg, 1.06 mmol) の懸濁液に、N-プロモスクシンイミド (207 mg, 1.16 mmol) を加えた。セリックアンモニウムナイトレート (290 mg, 0.53 mmol) を加え、反応混合物を加熱還流し (均一なオレンジ色溶液を与えた)、30 分間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、アセトニトリル真空中で除去した。残渣を酢酸エチル (50 mL) と水 (50 mL) との間で分配し、相を分離した。有機相を食塩の飽和水溶液 (50 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。その混合物をろ過し、ろ液の溶媒を真空中で除去し、黄色油を得、それをヘキサン中 10~30% 酢酸エチルで溶出するシリカゲル (20g, 15T) フラッシュクロマトグラフィーにより精製し、黄色油として 5-(2,4-ビス-ベンジルオキシ-5-フェネチルフェニル)-4-プロモ-イソオキサゾール-3-カルボン酸 エチルアミド (326 mg, 53%) を得た。

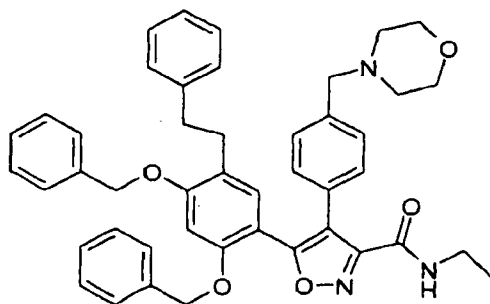
LCMS: [M+H]⁺ 613, 611

【 0 1 7 8 】

工程 9

5-(2,4-ビス-ベンジルオキシ-5-フェネチル-フェニル)-4-(4-モルホリン-4-イルメチル-フェニル)-イソオキサゾール-3-カルボン酸 エチルアミド

【化 8 0】



30

4-モルホリン-4-イルメチル-フェニルピナコール ボラン (0.215 g, 0.71 mmol) および 5-(2,4-ビス-ベンジルオキシ-5-フェネチルフェニル)-4-プロモ-イソオキサゾール-3-カルボン酸 エチルアミド (0.347 g, 0.57 mmol) の混合物に、炭酸水素ナトリウム (142 mg, 1.69 mmol)、次いで DMF (10 mL) および水 (2.0 mL) を加えた。この混合物を真空引きおよび窒素をさっと流すことによりガス抜きし (3回)、次いで窒素ガスをその混合物をとおして 5 分間泡立てた。ジクロロビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (II) (40 mg, 0.057 mmol) を加え、反応混合物を窒素雰囲気下、80℃ で 5 時間加熱した (反応混合物の色が暗褐色なる)。さらにジクロロビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (II) 20 mg (0.029 mmol) を加え、反応混合物を 80℃ で 15 時間加熱し、次いで室温に冷却した。溶媒の大部分を真空中で除去し、残渣を酢酸エチル (50 mL) と水 (50 mL) との間で分配した。この混合物をセライトパッドろ過し、パラジウム残渣を除去し、次いで相を分離し、有機相を水 (2×50 mL) および飽和食塩水 (50 mL) で洗浄し、次いで硫酸ナトリウムで乾燥した。その混合物をろ過し、ろ液の溶媒を真空中で除去し、褐色油を得た。反応粗生成物をヘキサン中 30~

50

70% 酢酸エチル勾配の溶媒で溶出するシリカゲル(20 g、IST)フラッシュクロマトグラフィーにより精製し、黄色油として5-(2,4-ビス-ベンジルオキシ-5-フェネチル-フェニル)-4-(4-モルホリン-4-イルメチル-フェニル)-イソオキサゾール-3-カルボン酸 エチルアミド(0.110 g、27%)を得た。

LCMS: [M+H]⁺ 708

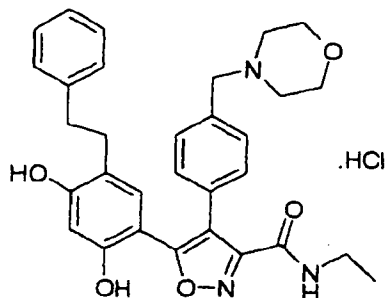
[0 1 7 9]

工程 10

5-(2,4-ジヒドロキシ-5-フェネチル-フェニル)-4-(4-モルホリン-4-イルメチル-フェニル)-イソオキサゾール-3-カルボン酸 エチルアミド 塩酸塩

[化 8 1]

10



氷浴で冷却した5-(2,4-ビス-ベンジルオキシ-5-フェネチル-フェニル)-4-(4-モルホリン-4-イルメチル-フェニル)-イソオキサゾール-3-カルボン酸 エチルアミド(0.109 g、0.15 mmol)のジクロロメタン(4 mL)溶液に、窒素雰囲気下、三塩化ホウ素の1.0Mジクロロメタン溶液(0.45 mL、0.45 mmol)を加えた。反応混合物を0℃で20分間、次いで室温で3.5時間攪拌した。反応混合物を再び0℃に冷却し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(5 mL)の添加によりクエンチした。5分間攪拌後、ジクロロメタンを真空中で除去し、残渣を酢酸エチル(20 mL)と水(20 mL)との間で分配した。相を分離し、有機相を水(20mL)および飽和食塩水(20 mL)で洗浄し、次いで硫酸ナトリウムで乾燥した。その混合物をろ過し、ろ液の溶媒を真空中で除去し、淡褐色油を得、それをシリカゲル上への吸着、次いで酢酸エチル中0~5%メタノールで溶出するシリカゲル(10 g IST)フラッシュクロマトグラフィーにより精製した。無色の油を得、それをHClの1.0Mジエチルエーテル溶液(5 mL)を用いて磨砕し、5-(2,4-ジヒドロキシ-5-フェネチル-フェニル)-4-(4-モルホリン-4-イルメチル-フェニル)-イソオキサゾール-3-カルボン酸 エチルアミド 塩酸塩(0.019 g、24%)を得た。LCMS: [M+H]⁺ 528. ¹H NMR (400 MHz, d₆-DMSO) δ 1.08 (t, 3H)、2.60 (m, 4H)、2.90-3.30 (m, 6H)、3.67 (m, 2H)、3.87 (m, 2H)、4.30 (s, 2H)、6.46 (s, 1H)、6.84 (s, 1H)、7.05-7.49 (m, 5H)、7.40-7.68 (m, 4H)、8.90 (brs, 1H)、9.67 (s, 1H)、9.89 (s, 1H)、10.75 (brs, 1H)

実施例 65は以下に記載のように蛍光偏光試験において活性 'A' を有していた。

[0 1 8 0]

以下の表中の実施例を実施例 64に類似の方法により製造した。以下に記載のように蛍光偏光試験において示した活性を有していた。

【表 9 - 1】

実施例	構造	MH+	Hsp90 IC50*
66		457 459	A
67		419	A
68		459	A
69		544	A

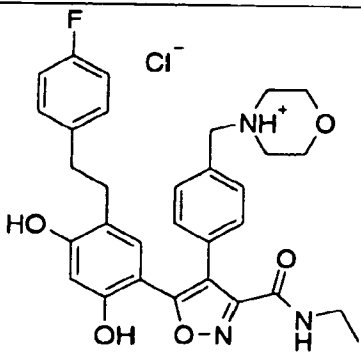
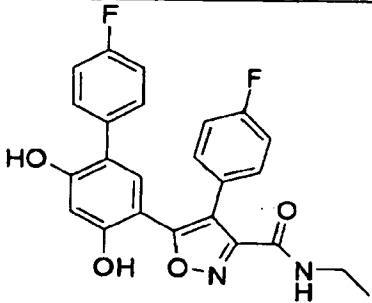
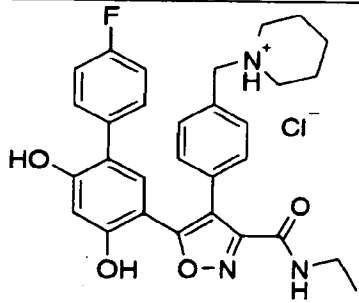
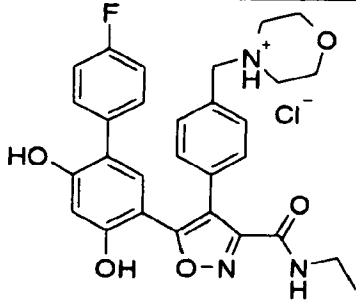
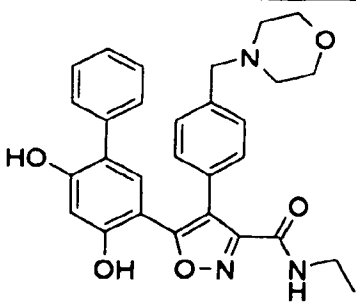
10

20

30

40

【表 9 - 2】

70		546	A
71		437	A
72		516	A
73		518	A
74		500	A

10

20

30

40

【表 9 - 3】

75		546	A
----	--	-----	---

10

以下の表中の追加の実施例 75a～vも実施例 65に類似の方法により製造した。

【表 10 - 1】

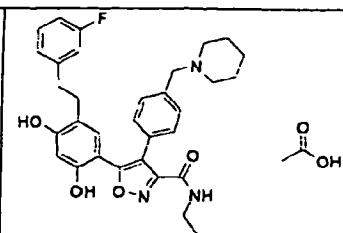
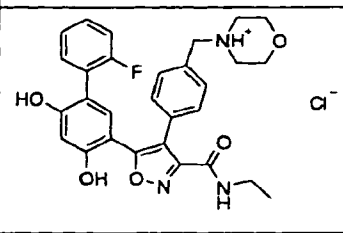
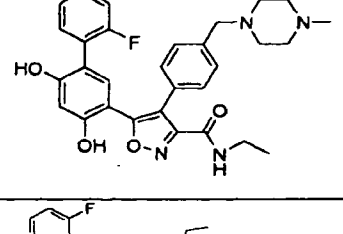
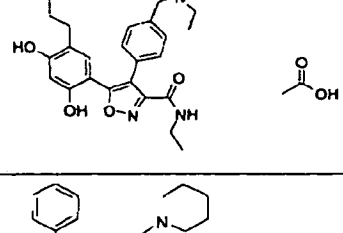
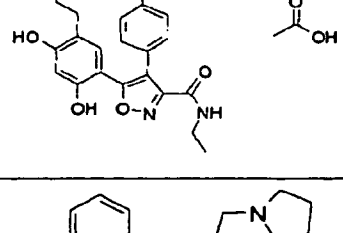
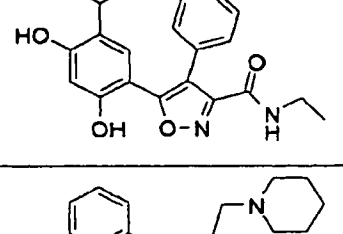
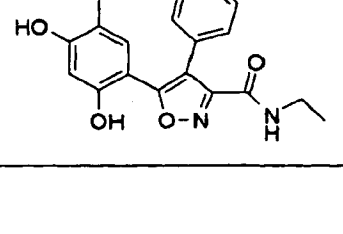
実施例	構造	MH+	Hsp90 IC50
75a		540	A
75b		498	A
75c		542	A
75d		516	A

20

30

40

【表 1 0 - 2】

75e		544	A
75f		518	A
75g		531	A
75h		532	A
75i		526	A
75k		502	A
75m		512	A

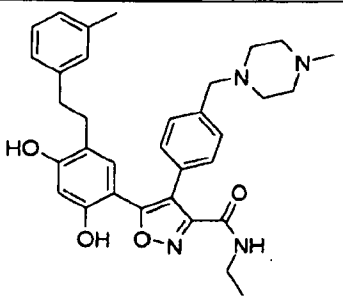
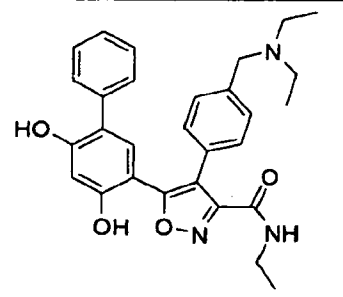
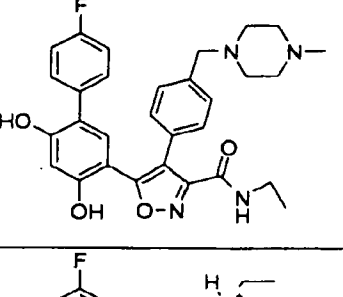
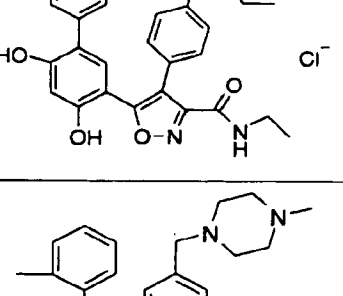
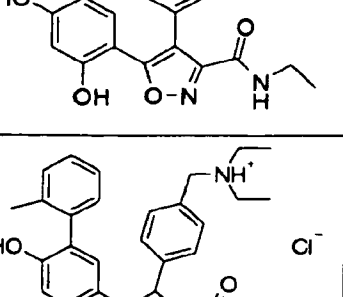
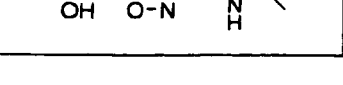
10

20

30

40

【表 10 - 3】

75n		545	A
75p		486	A
75q		531	A
75r		504	A
75s		527	A
75t		500	A

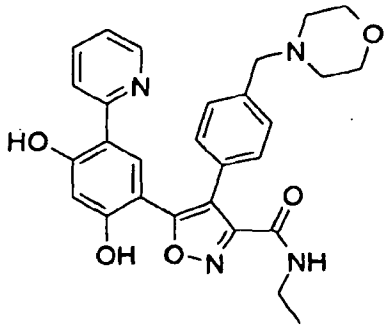
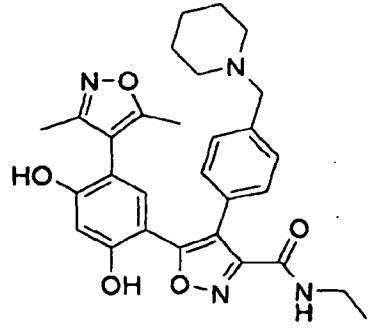
10

20

30

40

【表 10 - 4】

75u		501	B
75v		517	A

10

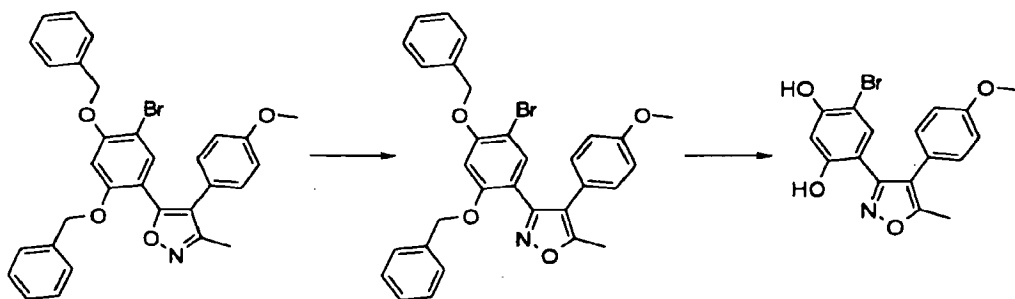
20

【0181】

実施例 76

反応スキーム

【化 8 2】



30

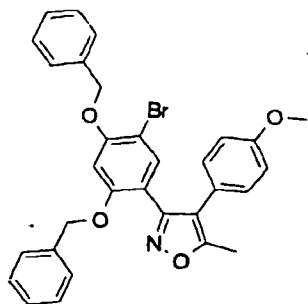
【0182】

工程 1

3-(2,4-ビス-ベンジルオキシ-5-ブロモ-フェニル)-4-(4-メトキシ-フェニル)-5-メチル-イソオキサゾール

【化 8 3】

40



三フッ化ホウ素トリメチルオキシニウム (アルドリッチ、70mg、0.47mmol) を、攪拌した 50

5-(2,4-ビス-ベンジルオキシ-5-ブロモ-フェニル)-4-(4-メトキシ-フェニル)-3-メチル-イソオキサゾール(実施例 3、工程 1) (120mg、0.22mmol)のジクロロメタン(3ml)溶液に加え、攪拌を3時間継続した。得られた混合物を真空中で濃縮し、白色半固体が残り、それをヒドロキシルアミン 塩酸塩(70mg、1.0mmol)、炭酸カリウム(120mg、0.87mmol)およびメタノール(2ml)と混合し、18時間加熱還流する。反応混合物を水(20ml)と酢酸エチル(2×10ml)との間で分配し、併せた有機相を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、真空中で蒸発させ無色油が残る。その粗生成物をヘキサン、次いでジエチルエーテル/ヘキサン(1:1)で溶出するシリカ(10g)カラムクロマトグラフィーにより精製し、白色固体として3-(2,4-ビス-ベンジルオキシ-5-ブロモ-フェニル)-4-(4-メトキシ-フェニル)-5-メチル-イソオキサゾール(44mg、37%)を得る。

10

LC保持時間5.55分間 $[M+H]^+$ 556.0および558.0 (実施時間8.00分間)

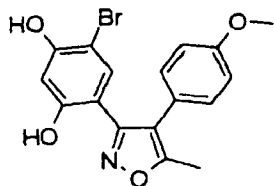
N.M.R (クロロホルム-d) 7.64 (s ArH) 7.356.76 (m 14 ArH) 6.34 (s ArH) 4.90 (s 2CH₂) 4.60 (s 2CH₂) 3.79 (s 3CH₃) 2.46 (s 3CH₃)

【0183】

工程 2

4-ブロモ-6-[4-(4-メトキシ-フェニル)-5-メチル-イソオキサゾール-3-イル]-ベンゼン-1,3-ジオール

【化84】



20

3-(2,4-ビス-ベンジルオキシ-5-ブロモ-フェニル)-4-(4-メトキシ-フェニル)-5-メチル-イソオキサゾール(38mg、0.068mmol)のジクロロメタン(1ml)溶液に、三塩化ホウ素溶液(ジクロロメタン中1M、1ml、1mmol)を加え、攪拌を1時間継続した。反応混合物を水(20ml)とジクロロメタン(2×20ml)との間で分配し、併せた有機相を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、真空中で濃縮し、褐色油が残る。粗生成物をヘキサン、次いでヘキサン/ジエチルエーテル(3:1次いで1:1)で溶出するシリカ(10g)カラムクロマトグラフィーにより精製し、無色の油として4-ブロモ-6-[4-(4-メトキシ-フェニル)-5-メチル-イソオキサゾール-3-イル]-ベンゼン-1,3-ジオール(11mg、43%)を得る。

30

LC保持時間2.52分間 $[M+H]^+$ 376.1および378.1 (実施時間3.75分間)

N.M.R (DMSO-d₆) 10.40 (s OH) 9.69 (s OH) 7.22 (ArH) 7.10-6.89 (m 4ArH) 6.5 (s ArH) 3.7 (s OCH₃) 2.46 (s CH₃)

この化合物はHsp90蛍光偏光試験において活性 'A' を有していた。

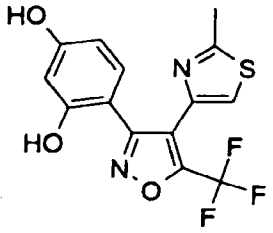
【0184】

実施例 76A

次の化合物は市場で入手可能(インターバイオスクリーン)であり、蛍光偏光試験において活性 'B' を有していた：

40

【表 1 1】

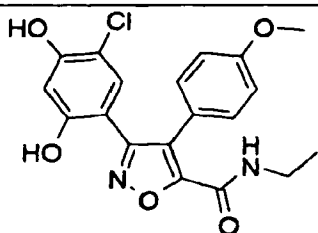
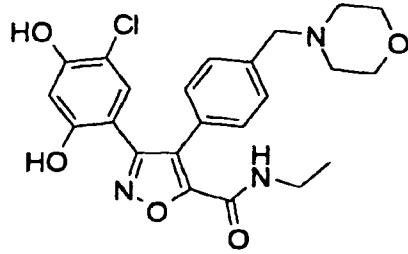
実施例	構造	MH+
76A		343

10

【 0 1 8 5 】

次の化合物を実施例 76に従って作成した。

【表 1 2】

実施例	構造	MH+	Hsp90 IC50
76B		389	A
76C		458	A

20

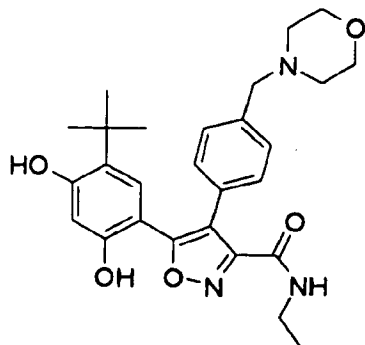
30

【 0 1 8 6 】

実施例 77

5-(5-tert-ブチル-2,4-ジヒドロキシ-フェニル)-4-(4-モルホリン-4-イルメチル-フェニル)-イソオキサゾール-3-カルボン酸 エチルアミドの製造

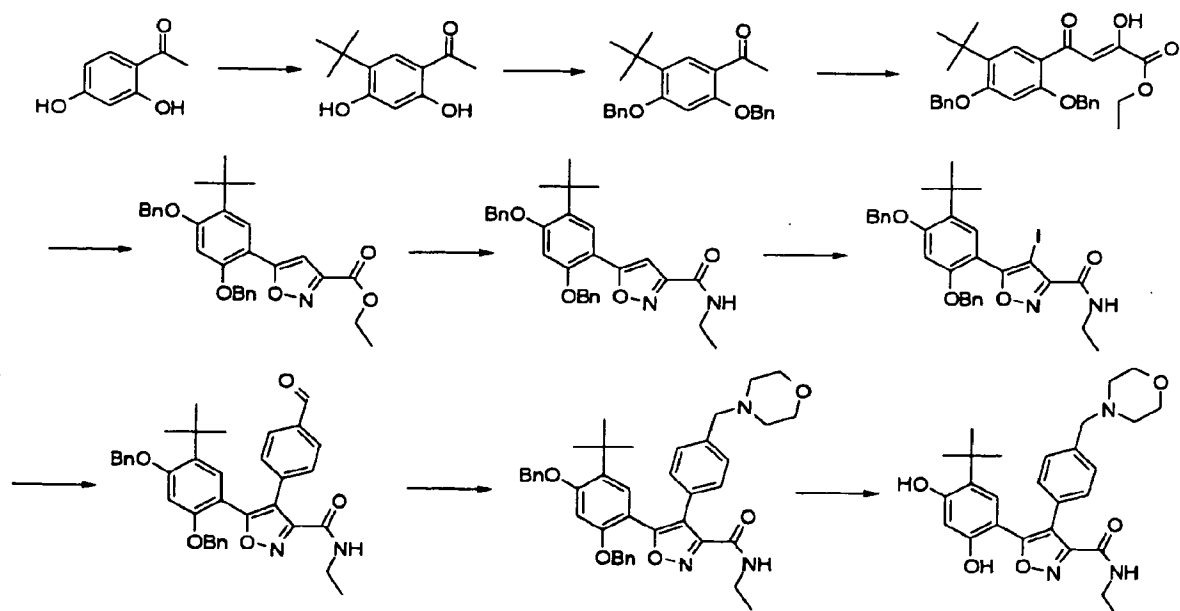
【化 8 5】



【 0 1 8 7 】

反応スキーム：

【化 8 6】

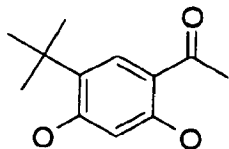


【 0 1 8 8 】

工程 1

1-(5-tert-ブチル-2,4-ジヒドロキシ-フェニル)-エタノン

【化 8 7】



窒素雰囲気下、2-メチル-2-プロパノール(35g、470mmol)およびトリフルオロ酢酸(80ml)の混液中の2,4-ジヒドロキシアセトフェノン(22.8g、150mmol)の懸濁液に、硫酸(4ml、75mmol)を加えた。得られた懸濁液を油浴温度75℃で～3時間加熱し、淡赤色溶液を得た。得られた溶液を冷却し、水/水(350ml)中に注ぎ、淡ピンク色の沈殿物を得た。固体をろ取り、水(600ml)およびヘキサン(200ml)で洗浄し、淡ピンク色の粉末を得た。真空乾燥(40℃)し、淡オレンジ色粉末として1-(5-tert-ブチル-2,4-ジヒドロキシ-フェニル)-エタノン(28.8g、92%)を得た。

LC保持時間2.74分間 [M+H]⁺ 209.1 (實施時間3.75分間)

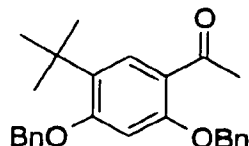
N.M.R (クロロホルム-d) 7.35(s ArH) 6.05(s ArH) 7.35(m 2ArH) 2.35(s 3CH₃) 1.15(s 9 CH₃)

【 0 1 8 9 】

工程 2

1-(2,4-ビス-ベンジルオキシ-5-tert-ブチル-フェニル)-エタノン

【 化 8 8 】



10

アセトフェノン(13.5g、65mmol)のDMF (50ml)溶液にベンジルプロマイド(10ml、84mmol)を加え、炭酸カリウム(20g、145mmol)を加え、その懸濁液を室温で~4時間攪拌した。得られた懸濁液を水(200ml)に注ぎ、淡オレンジ色沈殿物を得た。固体をろ取り、水洗した。固体をジクロロメタン(150ml)中に採取し、その溶液を水(2×100ml)および食塩の飽和水溶液(100ml)で洗浄した。その溶液を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、淡赤色油になるまで濃縮した。

その油を2-メチル-2-プロパノール(100ml)中に採取し、カリウムtert-ブトキシド(7.5g、67mmol)を加え、淡黄色沈殿物を得、ベンジルプロマイド(8ml、67mmol)を加え混合物を還流下に~1時間加熱する。得られた懸濁液を冷却し、水(250ml)中に注ぎ、淡オレンジ色沈殿物を得る。固体をろ取り、水洗した。その固体を酢酸エチル(150ml)中に採取し、水(2×200ml)および食塩の飽和水溶液(100ml)で洗浄した。その溶液を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、オレンジ色の半固体になるまで濃縮し、メタノールを用いて磨砕して淡ピンク色の固体を得た。固体をろ取り、真空乾燥(40℃)し、淡ピンク色の粉末として1-(2,4-ビス-ベンジルオキシ-5-tert-ブチル-フェニル)-エタノン(9.1g、36%)を得た。

20

LC保持時間3.03分間 [M+H]⁺ 389.3 (実施時間3.75分間)

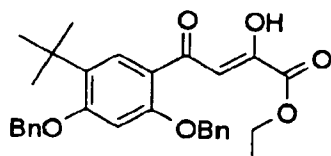
N.M.R (クロロホルム-d) 7.65(s ArH) 7.25-7.15(m 10ArH) 6.35(s ArH) 4.95(s 2CH₂) 4.9(s 2 CH₂) 2.4(s 3CH₃) 1.2(s 9 CH₃)

【 0 1 9 0 】

工程 3

4-(2,4-ビス-ベンジルオキシ-5-tert-ブチル-フェニル)-2-ヒドロキシ-4-オキソ-2-ブテン酸 エチルエステル

【 化 8 9 】



エタノール(40ml)中の1-(2,4-ビス-ベンジルオキシ-5-tert-ブチル-フェニル)-エタノン(7.8g、20mmol)の懸濁液にナトリウムエトキシド(2.8g、41mmol)を加えた。シュウ酸ジエチル(4ml、29.5mmol)を加え、生じた懸濁液を~2時間加熱還流し、淡赤色溶液を得た。その溶液を冷却し、水(200ml)中に注ぎ、その混合物を塩酸(50ml、1M)で酸性化し、ジクロロメタン(150ml)で抽出した。その抽出物を水(2×200ml)および食塩の飽和水溶液(100ml)で洗浄した。その溶液を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、黄色ガムになるまで濃縮した。ヘキサンを用いて磨砕して黄色固体を得た。固体をろ取り、ヘキサンで洗浄し、真空乾燥(40℃)し、黄色粉末として4-(2,4-ビス-ベンジルオキシ-5-tert-ブチル-フェニル)-2-ヒドロキシ-4-オキソ-2-ブテン酸 エチルエステル(9.1g、93%)を得た。

30

N.M.R (クロロホルム-d) 8.0(s ArH) 7.5-7.35(m 11ArH) 6.6(s ArH) 5.2(s 2CH₂) 5.15(s 2 CH₂) 4.3(q J 7.1Hz 2 CH₂) 1.4(s 9 CH₃) 1.25(t J 7.1Hz 3CH₃)

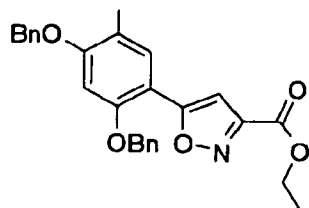
【 0 1 9 1 】

50

工程 4

5-(2,4-ビス-ベンジルオキシ-5-tert-ブチル-フェニル)-イソオキサゾール-3-カルボン酸
エチルエステル

【化 9 0】



10

4-(2,4-ビス-ベンジルオキシ-5-tert-ブチル-フェニル)-2-ヒドロキシ-4-オキソ-2-ブ
テン酸 エチルエステル (9.0g, 18.5mmol) のエタノール (75ml) 溶液にヒドロキシルアミン
塩酸塩 (3.6g, 52mmol) を加え、その懸濁液を～4時間加熱還流した。得られた溶液を冷却
し、水 (200ml) 中に注ぎ、オフホワイトの沈殿物を得た。固体をジクロロメタン (150ml) 中
にろ取した。その溶液を水 (150ml) および食塩の飽和水溶液 (50ml) で洗浄した。その溶液
を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、オフホワイトの固体になるまで濃縮した。固体をヘキサ
ンで洗浄し、真空乾燥 (40℃) し、淡褐色粉末として5-(2,4-ビス-ベンジルオキシ-5-tert-
ブチル-フェニル)-イソオキサゾール-3-カルボン酸 エチルエステル (8.0g, 89%) を得た

20

LC保持時間3.13分間 [M+H]⁺ 486.5 (実施時間3.75分間)

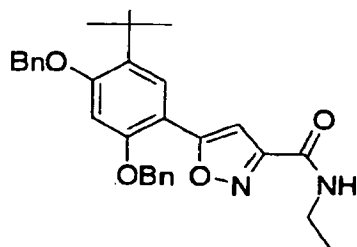
N.M.R (クロロホルム-d) 7.85(s ArH) 7.4-7.25(m 10ArH) 6.9(s ArH) 6.5 (s ArH) 5.1 (s 2CH₂) 5.0(s 2 CH₂) 4.35(q J 7.1Hz 2 CH₂) 1.4(s 9 CH₃) 1.35(t J 7.1Hz 3CH₃)

【 0 1 9 2 】

工程 5

5-(2,4-ビス-ベンジルオキシ-5-tert-ブチル-フェニル)-イソオキサゾール-3-カルボン酸
エチルアミド

【化 9 1】



30

5-(2,4-ビス-ベンジルオキシ-5-tert-ブチル-フェニル)-イソオキサゾール-3-カルボン
酸 エチルエステル (10.0g, 20.6mmol) をエチルアミのメタノール (60ml, 2.0M) 溶液に加え
、その懸濁液を油浴温度75℃で～2時間加熱した。得られた溶液を冷却し、淡褐色油にな
るまで濃縮し、ジクロロメタン (150ml) を加え、その溶液を水 (100ml) および食塩の飽和水
溶液 (75ml) で洗浄した。その溶液を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、褐色油になるまで濃縮
し、放置して固化させた (9.9g, ～定量)。

40

LC保持時間3.02分間 [M+H]⁺ 485.3 (実施時間3.75分間)

N.M.R (クロロホルム-d) 7.8(s ArH) 7.4-7.2(m 10ArH) 7.0(s ArH) 6.75(br t J 5.4Hz
NH) 6.5 (s ArH) 5.1(s 2CH₂) 5.0(s 2 CH₂) 3.4(dq J 5.4Hz, 7.1Hz 2 CH₂) 1.35(s 9 C
H₃) 1.15(t J 7.1Hz 3CH₃)

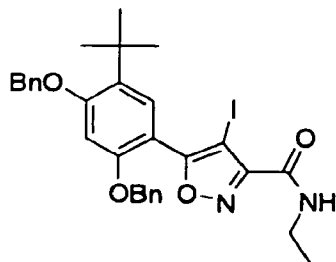
【 0 1 9 3 】

工程 6

5-(2,4-ビス-ベンジルオキシ-5-tert-ブチル-フェニル)-4-ヨード-イソオキサゾール-3-
カルボン酸 エチルアミド

50

【化 9 2】



アセトニトリル (60ml) 中の 5-(2,4-ビス-ベンジルオキシ-5-tert-ブチル-フェニル)-イソオキサゾール-3-カルボン酸 エチルアミド (9.9g, 20.4mmol) の懸濁液に N-ヨードスクシンイミド (9.0g, 40mmol) を加えた。アンモニウムセリウムナイトレート (0.25g, 0.46mmol) を加えて懸濁液を ~18 時間攪拌した。得られた懸濁液を濃縮し、残渣をジクロロメタン (125ml) 中に採取した。得られた溶液をピロ亜硫酸ナトリウム水溶液 (2×100ml, 5%)、水 (100ml) および食塩の飽和水溶液 (100ml) で洗浄した。その溶液を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、淡赤色ガムになるまで濃縮した。エタノール (25ml) を用いて磨砕してオフホワイトの固体を得、固体をろ取り、エタノールで洗浄した。真空乾燥 (40℃) し、オフホワイトの粉末として 5-(2,4-ビス-ベンジルオキシ-5-tert-ブチル-フェニル)-4-ヨード-イソオキサゾール-3-カルボン酸 エチルアミド (7.75g, 62%) を得た。

LC 保持時間 3.07 分間 [M+H]⁺ 611.2 (実施時間 3.75 分間)

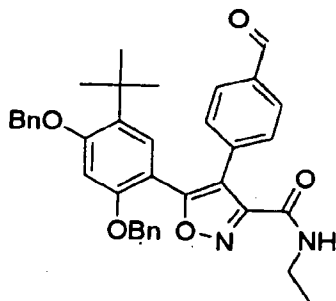
N.M.R (クロロホルム-d) 7.45-7.25 (m 11ArH) 6.8 (br t J 5.4Hz NH) 6.6 (s ArH) 5.05 (s 4CH₂) 3.5 (dq J 5.4Hz, 7.1Hz 2 CH₂) 1.35 (s 9 CH₃) 1.2 (t J 7.1Hz 3CH₃)

【 0 1 9 4 】

工程 7

5-(2,4-ビス-ベンジルオキシ-5-tert-ブチル-フェニル)-4-(4-ホルミル-フェニル)-イソオキサゾール-3-カルボン酸 エチルアミド

【化 9 3】



窒素雰囲気下、5-(2,4-ビス-ベンジルオキシ-5-tert-ブチル-フェニル)-4-ヨード-イソオキサゾール-3-カルボン酸 エチルアミド (6.1g, 10mmol) および 4-ホルミルフェニル ボロン酸 (2.35g, 15.7mmol) の 1,4-ジオキサン (75ml) 溶液に、リン酸カリウムの水溶液 (25ml, 1.2M) を加えた。ジクロロ-ビス(トリ-*o*-トリルホスフィン)パラジウム(II) (触媒) を加え、混合物を油浴温度 100℃ で ~1 時間加熱した。その混合物を冷却し、水層を分離し、酢酸エチル (100ml) で抽出した。併せた有機物を濃縮し、淡褐色ガムを得た。

【 0 1 9 5 】

その粗生成物を酢酸エチル/ヘキサン (1:3) で溶出するシリカ (600ml) カラムクロマトグラフィーにより精製し、淡黄色泡沫として 5-(2,4-ビス-ベンジルオキシ-5-tert-ブチル-フェニル)-4-(4-ホルミル-フェニル)-イソオキサゾール-3-カルボン酸 エチルアミド (5.18g, 88%) を得た。

LC 保持時間 3.01 分間 [M+H]⁺ 589.4 (実施時間 3.75 分間)

N.M.R (クロロホルム-d) 9.75 (s CHO) 7.5 (d J 6.9Hz 2 ArH) 7.2 (d J 6.9Hz 2 ArH) 7.1

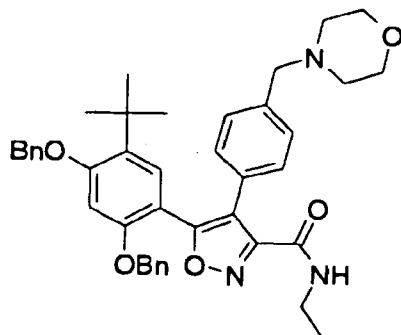
5-7.0(m 8ArH) 6.8(m 2 ArH) 6.65 (br t J 5.4Hz NH) 6.2(s ArH) 4.8(s 2CH₂) 4.5(s 2 CH₂) 3.2(dq J 5.4Hz、7.1Hz 2 CH₂) 1.1(s 9 CH₃) 1.05(t J 7.1Hz 3CH₃)

【 0 1 9 6 】

工程 8

5-(2,4-ビス-ベンジルオキシ-5-tert-ブチル-フェニル)-4-(4-ホルミル-フェニル)-イソオキサゾール-3-カルボン酸 エチルアミド

【 化 9 4 】



10

5-(2,4-ビス-ベンジルオキシ-5-tert-ブチル-フェニル)-4-(4-ホルミル-フェニル)-イソオキサゾール-3-カルボン酸 エチルアミド (125mg、0.21mmol)、ホルミン (50μl、0.57mmol) および酢酸 (触媒) のメタノール (4ml) 溶液に、水素化シアノホウ素ナトリウム (65mg 20、1.03mmol) を加え、その溶液を ~72 時間攪拌した。ジクロロメタン (50ml) を加え、その溶液を水 (2×50ml) および食塩の飽和水溶液 (50ml) で洗浄した。溶液を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、無色のガムになるまで濃縮した。

【 0 1 9 7 】

この粗生成物を、酢酸エチル/ヘキサン (1:1) で溶出するシリカ (20g) カラムクロマトグラフィーにより精製し、無色の油として 5-(2,4-ビス-ベンジルオキシ-5-tert-ブチル-フェニル)-4-(4-ホルミン-4-イルメチル-フェニル)-イソオキサゾール-3-カルボン酸 エチルアミド (35mg、25%) を得た。

LC 保持時間 2.56 分間 [M+H]⁺ 660.8 (実施時間 3.75 分間)

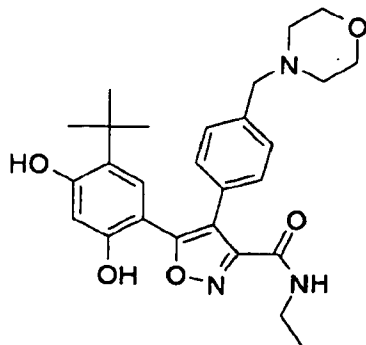
N.M.R (クロロホルム-d) 7.35-7.05(m 15ArH) 6.7 (br t J 5.4Hz NH) 6.4(s ArH) 4.9(s 30 2CH₂) 4.75(s 2 CH₂) 3.6(t J 4.5Hz 4 CH₂) 3.(s 2 CH₂) 3.35(dq J 5.4Hz、7.1Hz 2 CH₂) 2.35(br s 4 CH₂) 1.15(t J 7.1Hz 3CH₃) 1.1(s 9 CH₃)

【 0 1 9 8 】

工程 9

5-(5-tert-ブチル-2,4-ジヒドロキシ-フェニル)-4-(4-ホルミン-4-イルメチル-フェニル)-イソオキサゾール-3-カルボン酸 エチルアミド

【 化 9 5 】



40

5-(2,4-ビス-ベンジルオキシ-5-tert-ブチル-フェニル)-4-(4-ホルミン-4-イルメチル-フェニル)-イソオキサゾール-3-カルボン酸 エチルアミド (35mg、0.05mmol) のジクロ 50

ロメタン(1ml)溶液に、窒素雰囲気下、-20℃(氷/メタノール)で三塩化ホウ素溶液(1ml、ジクロロメタン中1.0M)を加えた。得られた溶液を0℃(氷/水)で～90分間攪拌した。メタノール(2ml)を加え、溶液を褐色ガムになるまで濃縮した。

【 0 1 9 9 】

この粗生成物を分取HPLCにより精製し、白色粉末として5-(5-tert-ブチル-2,4-ジヒドロキシ-フェニル)-4-(4-ホルホルン-4-イルメチル-フェニル)-イソオキサゾール-3-カルボン酸 エチルアミド(ギ酸塩)(21mg、75%)を得た。

LC保持時間1.97分間 [M+H]⁺ 480.5 (実施時間3.75分間)

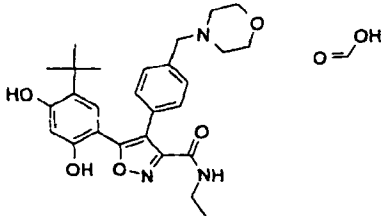
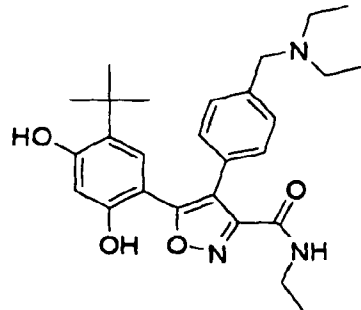
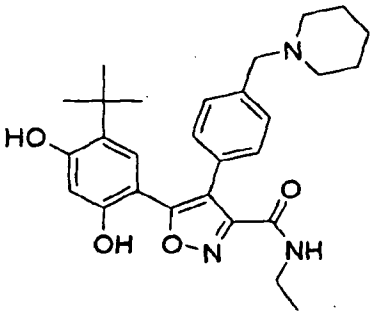
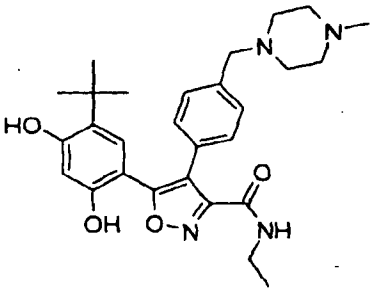
N.M.R (DMSO-d₆) 8.8 (t J 5.6Hz NH) 7.25(d J 7.2Hz 2ArH) 7.15(d J 7.2Hz 2ArH) 6.7 (s ArH) 6.45(s ArH) 3.45(br s 4 CH₂) 3.2(dq J 5.6Hz、7.2Hz 2 CH₂) 2.3(br s 4 CH₂) 1.1(s 9 CH₃) 1.05(t J 7.2Hz 3CH₃)

この化合物はHsp90蛍光偏光試験において活性‘A’を有していた。

【 0 2 0 0 】

実施例 77の化合物の製造と同様な手法で、実施例 77a～fを製造した。

【表 1 3 - 1】

実施例	構造	MH+	Hsp90 IC50
77a		480	A
77b		466	A
77c		478	A
77d		493	A

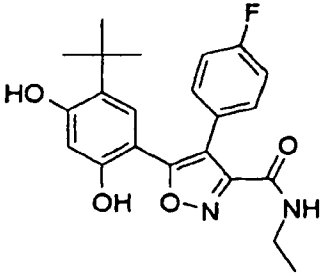
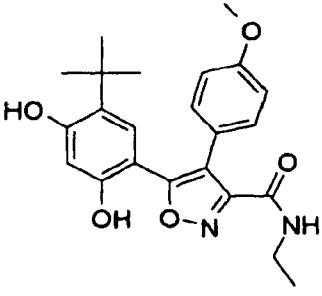
10

20

30

40

【表 13 - 2】

77e		399	A
77f		411	A

10

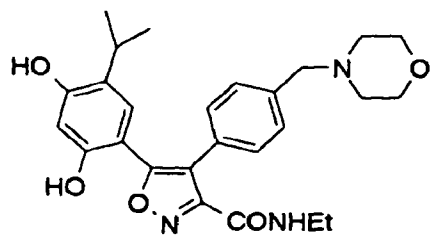
20

【 0 2 0 1 】

実施例 78

5-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソブチル-フェニル)-4-(4-モルホリン-4-イルメチル-フェニル)-イソオキサゾール-3-カルボン酸 エチルアミドの製造

【化 9 6】

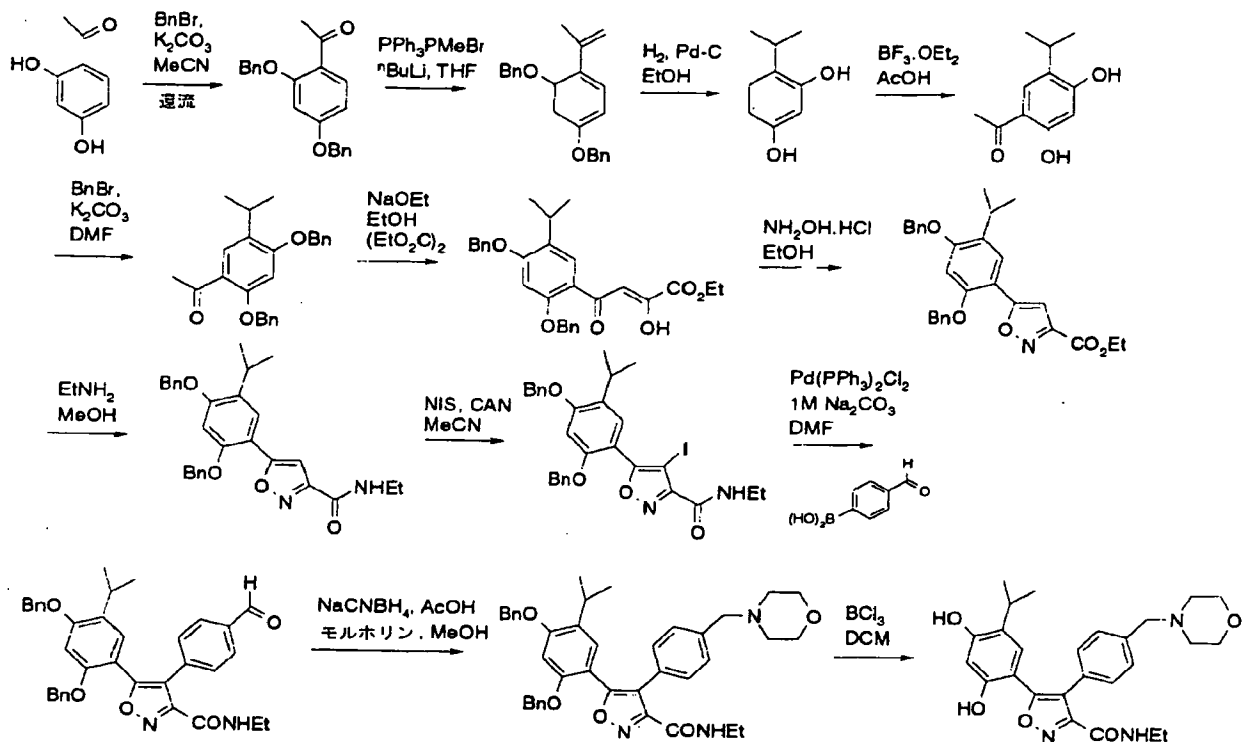


30

【 0 2 0 2 】

反応スキーム

【化 9 7】



10

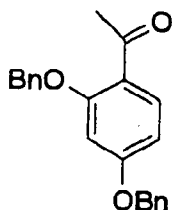
20

【 0 2 0 3】

工程 1

1-(2,4-ビス-ベンジルオキシ-フェニル)-エタノン

【化 9 8】



30

2',4'-ジヒドロキシアセトフェノン(1当量)のアセトニトリル(400mL)溶液に炭酸カリウム(2.5当量)を加え、その懸濁液室温で撹拌した。ベンジルプロマイド(2.5当量)を10分間にわたって滴下し、混合物を18時間加熱還流した。この混合物を冷却し、真空中で蒸発させてスラリーを得た。そのスラリーを水と酢酸エチルとの間で分配し、層を分離した。水層をさらにジクロロメタンで抽出し、有機抽出物を併せ、乾燥し(MgSO₄)、真空中で蒸発させた。生成物をヘキサンで磨砕し、ろ取し、冷ヘキサンで洗浄し、45°Cで真空乾燥し、白色粉末として1-(2,4-ビス-ベンジルオキシ-フェニル)-エタノンを得た。

LC保持時間 2.704分 [M+H]⁺ 333.3

40

【 0 2 0 4】

工程 2

2,4-ビス-ベンジルオキシ-1-イソプロペニル-ベンゼン

【化 9 9】



臭化メチルトリフェニルホスホニウム (1.1当量) を無水 THF に懸濁し、窒素下で 0℃ に冷却した。ヘキサン中の 1.6M ⁿブチルリチウム (1.1当量) を滴下し、30 分間攪拌した。1-(2, 10
4-ビス-ベンジルオキシ-フェニル)-エタノン (1当量) を無水 THF に溶解し、この懸濁液に滴下した。添加終了時に氷浴を取り除き、反応混合物を、窒素下、室温で一夜攪拌した。

【0205】

反応混合物にメタノールを加え、得られた溶液真空中で蒸発させた。得られた油にヘキサンを加え、30 分間加熱還流し、次いでセライトろ過した。溶剤を真空中で蒸発させ、油を得、それをヘキサン中 30% EtOAc で溶出するカラムクロマトグラフィーにより精製し、2
4-ビス-ベンジルオキシ-1-イソプロペニル-ベンゼンを得た。

R_t 保持時間 0.722、3:1 ヘキサン: EtOAc.

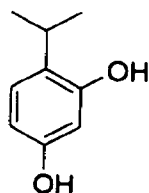
【0206】

工程 3

4-イソプロピル-ベンゼン-1,3-ジオール

20

【化 100】



2,4-ビス-ベンジルオキシ-1-イソプロペニル-ベンゼンをエタノール中に溶液で採取し、水で予め湿らせた 10% パラジウム炭素を加えた。フラスコに水素を導入し、その混合物 30
を 16 時間振盪した。適当な方法により反応混合物から触媒をろ別し、溶剤を真空中で濃縮し、白色結晶性固体として 4-イソプロピル-ベンゼン-1,3-ジオールを得た。

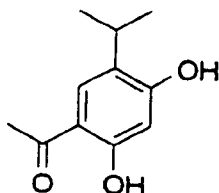
LC 保持時間 2.088 分 [M+H]⁺ 153.1

【0207】

工程 4

1-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピル-フェニル)-エタノン

【化 101】



40

4-イソプロピル-ベンゼン-1,3-ジオール (1当量) を BF₃ · OEt₂ (6当量) 中に採取し、酢酸 (2当量) を加えた。この溶液を 90℃ で 16 時間加熱し、次いで室温まで冷却した。その溶液を 10% NaOAc (水性) に滴下し、EtOAc で抽出する前に 4 時間放置した。有機相を併せ、飽和 NaHCO₃ (水性) で洗浄し、次いで MgSO₄ で乾燥し、ろ過し、真空中で濃縮した。その残りの油を、ジクロロメタンで溶出するカラムクロマトグラフィーにより精製し、白色固体として 1-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピル-フェニル)-エタノンを得た。

LC 保持時間 2.633 分 [M+H]⁺ 195.1

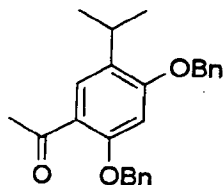
50

【 0 2 0 8 】

工程 5

1-(2,4-ビス-ベンジルオキシ-5-イソプロピル-フェニル)-エタノン

【 化 1 0 2 】



10

1-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピル-フェニル)-エタノン(1当量)をDMFに溶解し、炭酸カリウム(2.2当量)、次いでベンジルブロマイド(2.2当量)を加えた。この懸濁液を、窒素下、撹拌しながら150℃に16時間加熱した。溶液を室温に冷却し、この混合物を1M HCl(水性)に注ぎ、次いで酢酸エチルで抽出した。有機相を併せ、再び1M HCl(水性)で洗浄し、次いで塩水で5回洗浄した。有機相をMgSO₄で乾燥し、ろ過し、真空中で濃縮し、固体を得、それをジエチルエーテル：ヘキサン(1：1)磨砕により精製し、1-(2,4-ビス-ベンジルオキシ-5-イソプロピル-フェニル)-エタノンを得た。

LC保持時間3.575分 [M+H]⁺ 375.2

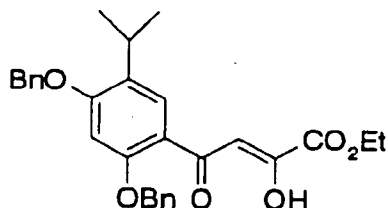
【 0 2 0 9 】

工程 6

4-(2,4-ビス-ベンジルオキシ-5-イソプロピル-フェニル)-2-ヒドロキシ-4-オキソ-2-ブテン酸 エチルエステル

20

【 化 1 0 3 】



30

窒素下、室温でエタノールにナトリウム(2.8当量)を加え、25分間撹拌して、ナトリウムエトキシドを生成させた。1-(2,4-ビス-ベンジルオキシ-5-イソプロピル-フェニル)-エタノン(1当量)をさらにエタノールに溶解し、ナトリウムエトキシド溶液に加えた。シュウ酸ジエチル(1.64当量)を加え、反応混合物を時間加熱還流した。この混合物を冷却し、十分な1M HCl(水性)を加え、反応混合物を酸性にし、次いでそれを真空中で濃縮した。得られたガムをジクロロメタンと塩水との間で分配し、有機相をMgSO₄で乾燥し、ろ過し、真空中で蒸発させ、黄色ガムとして4-(2,4-ビス-ベンジルオキシ-5-イソプロピル-フェニル)-2-ヒドロキシ-4-オキソ-2-ブテン酸 エチルエステルを得た。

LC保持時間3.057分 [M+H]⁺ 475

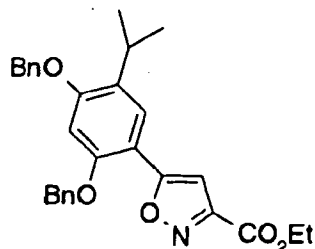
【 0 2 1 0 】

工程 7

5-(2,4-ビス-ベンジルオキシ-5-イソプロピル-フェニル)-イソオキサゾール-3-カルボン酸 エチルエステル

40

【化 1 0 4】



4-(2,4-ビス-ベンジルオキシ-5-イソプロピル-フェニル)-2-ヒドロキシ-4-オキソ-2-ピ
 テン酸 エチルエステル(1当量)を、攪拌しながらエタノールに溶解した。ヒドロキシルア
 ミン 塩酸塩(1.2当量)を加え、窒素雰囲気下、溶液を4時間加熱還流した。反応混合物を
 室温に冷却し、真空中で濃縮した。この残渣を塩水とジクロロメタンとの間で分配した。
 有機相をMgSO₄で乾燥し、ろ過し、真空中で濃縮し、固体として5-(2,4-ビス-ベンジルオ
 キシ-5-イソプロピル-フェニル)-イソオキサゾール-3-カルボン酸 エチルエステルを得た
 。

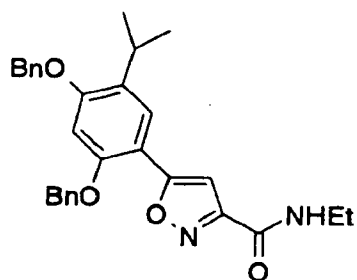
LC保持時間3.059分 [M+H]⁺ 472

【 0 2 1 1 】

工程 8

5-(2,4-ビス-ベンジルオキシ-5-イソプロピル-フェニル)-イソオキサゾール-3-カルボン 20
 酸 エチルアミド

【化 1 0 5】



5-(2,4-ビス-ベンジルオキシ-5-イソプロピル-フェニル)-イソオキサゾール-3-カルボ
 ン酸 エチルエステルを過剰のメタノール中2Mエチルアミンに溶解し、スミス シンセサイ
 ザー マイクロウェーブ(Smith Synthesiser microwave)中、120℃で600秒間加熱した。こ
 の溶液を真空中で濃縮し、固体を得、それをヘキサン磨砕により精製し、5-(2,4-ビス-ベ
 ンジルオキシ-5-イソプロピル-フェニル)-イソオキサゾール-3-カルボン酸 エチルアミド
 を得た。

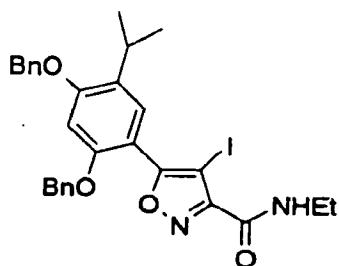
LC保持時間2.979分 [M+H]⁺ 471.3

【 0 2 1 2 】

工程 9

5-(2,4-ビス-ベンジルオキシ-5-イソプロピル-フェニル)-4-ヨード-イソオキサゾール-3- 40
 カルボン酸 エチルアミド

【化 1 0 6】



5-(2,4-ビス-ベンジルオキシ-5-イソプロピル-フェニル)-イソオキサゾール-3-カルボン酸 エチルアミド(1当量)を無水アセトニトリルに溶解し、N-ヨードスクシンイミド(2.0当量)、次いでセリックアンモニウムナイトレート(0.05当量)を加え、溶液を室温で一夜攪拌した。反応混合物を真空中で濃縮し、得られたガムを酢酸エチルと塩水との間で分配した。有機相をMgSO₄で乾燥し、ろ過し、真空中で濃縮した。残渣を9:1ヘキサン:酢酸エチルで溶出するカラムクロマトグラフィーにより精製し、油として5-(2,4-ビス-ベンジルオキシ-5-イソプロピル-フェニル)-4-ヨード-イソオキサゾール-3-カルボン酸 エチルアミドを得た。

LC保持時間2.975分 [M+H]⁺ 597.2

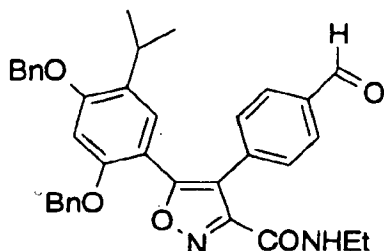
【0213】

10

工程 10

5-(2,4-ビス-ベンジルオキシ-5-イソプロピル-フェニル)-4-ヨード-イソオキサゾール-3-カルボン酸 エチルアミド

【化107】



20

5-(2,4-ビス-ベンジルオキシ-5-イソプロピル-フェニル)-4-ヨード-イソオキサゾール-3-カルボン酸 エチルアミド(1当量)を無水DMFに溶解した。1M Na₂CO₃ (水性)、その後4-ホルミルフェニルボロン酸(2当量)、次いで触媒PdCl₂(PPh₃)₂を加えた。その溶液をとおして窒素を、室温で10分間泡立て、その時間の後、窒素雰囲気下に、温度を80℃に15分間上昇させた。反応混合物を室温に冷却し、反応混合物を酢酸エチルで希釈した。この溶液を塩水で洗浄し、次いでMgSO₄で乾燥し、ろ過し、真空中で濃縮して油を得た。ヘキサン中10% EtOAcで溶出するカラムクロマトグラフィーによる精製で、白色固体として5-(2,4-ビス-ベンジルオキシ-5-イソプロピル-フェニル)-4-ヨード-イソオキサゾール-3-カルボン酸 エチルアミドを得た。

30

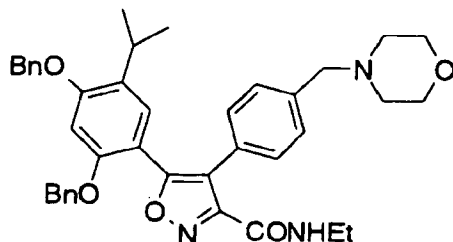
LC保持時間2.981分 [M+H]⁺ 575.3

【0214】

工程 11

5-(2,4-ビス-ベンジルオキシ-5-イソプロピル-フェニル)-4-(4-モルホリン-4-イルメチル-フェニル)-イソオキサゾール-3-カルボン酸 エチルアミド

【化108】



40

5-(2,4-ビス-ベンジルオキシ-5-イソプロピル-フェニル)-4-ヨード-イソオキサゾール-3-カルボン酸 エチルアミド(1当量)をメタノールに溶解し、粉末上シーブス3Aを加えた。モルホリン(2当量)、次いで水素化シアノホウ素ナトリウム(2当量)を加えた。酢酸(5当量)を滴下し、窒素下に室温で、懸濁液を16時間攪拌した。反応混合物をDCMで希釈し、飽和NaHCO₃ (水性)で洗浄した。有機相をMgSO₄で乾燥し、ろ過し、真空中で濃縮した。得られ

50

たガムを、DCM中1% MeOHで溶出するフラッシュクロマトグラフィーにより精製し、無色の油として5-(2,4-ビス-ベンジルオキシ-5-イソプロピル-フェニル)-4-(4-モルホリン-4-イルメチル-フェニル)-イソオキサゾール-3-カルボン酸 エチルアミドを得た。

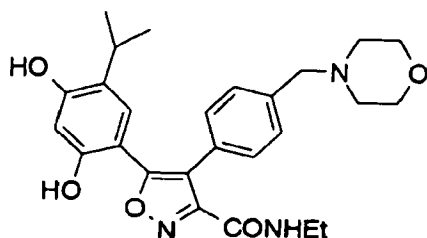
LC保持時間4.42分 [M+H]⁺ 646.2 方法B

【 0 2 1 5 】

工程 12

5-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピル-フェニル)-4-(4-モルホリン-4-イルメチル-フェニル)-イソオキサゾール-3-カルボン酸 エチルアミド

【 化 1 0 9 】



10

5-(2,4-ビス-ベンジルオキシ-5-イソプロピル-フェニル)-4-(4-モルホリン-4-イルメチル-フェニル)-イソオキサゾール-3-カルボン酸 エチルアミド(1当量)を無水DCMに溶解し、窒素雰囲気下、0℃に冷却した。DCM中の1M BCl₃を滴下し、溶液これらの条件下で30分間攪拌した。メタノール(2ml)を加え、反応混合物を真空中で濃縮した。分取LC/MSによる試料の精製で、白色固体として5-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソプロピル-フェニル)-4-(4-モルホリン-4-イルメチル-フェニル)-イソオキサゾール-3-カルボン酸 エチルアミドを得た。

LC保持時間1.991分 [M+H]⁺ 466.3

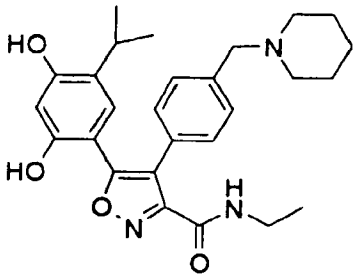
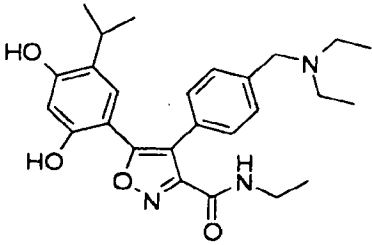
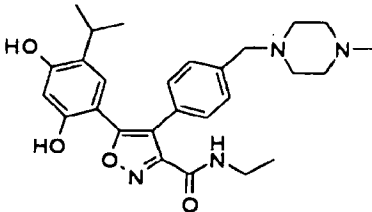
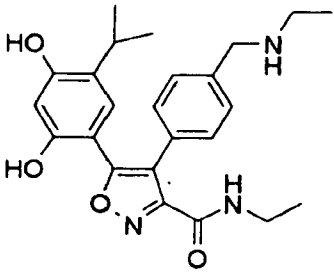
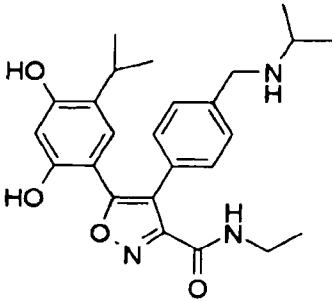
この化合物はHsp90蛍光偏光試験において活性‘A’を有していた。

【 0 2 1 6 】

実施例 78の化合物の製造と同様の手法で、実施例78a~uを製造した。

20

【表 1.5 - 1】

実施例	構造	MH+	Hsp90 IC50
78a		464	A
78b		452	A
78c		479	A
78d		424	A
78e		439	A

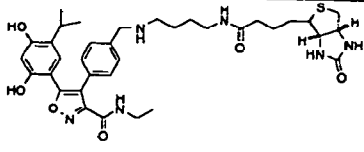
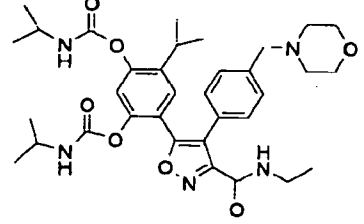
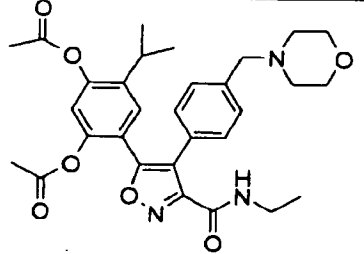
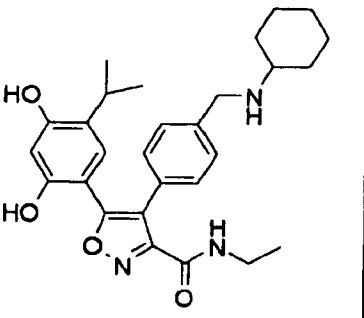
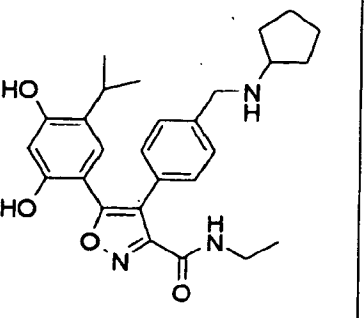
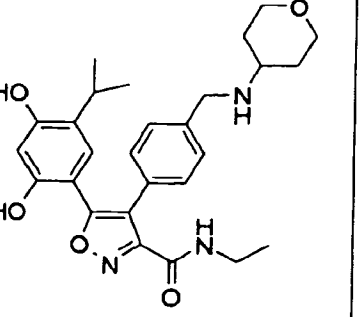
10

20

30

40

【表 15 - 2】

78f		680	A
78g		636	プロドラッグ 実施例 78v を参照
78h		550	プロドラッグ 実施例 78v を参照
78i		478	A
78j		464	A
78k		480	A

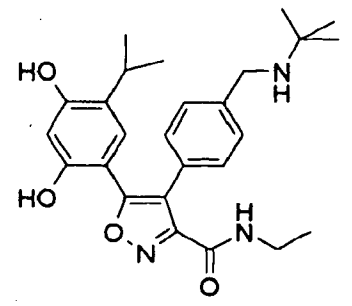
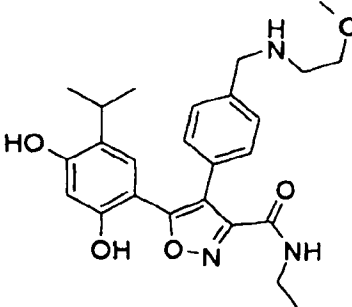
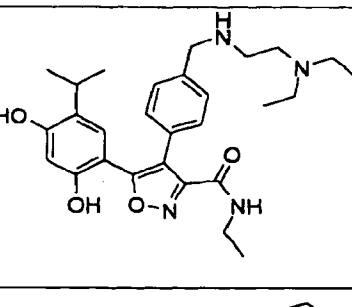
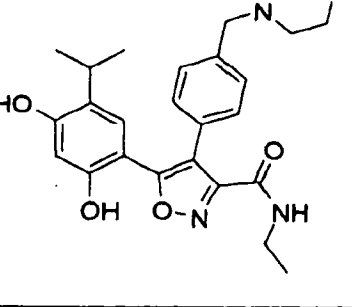
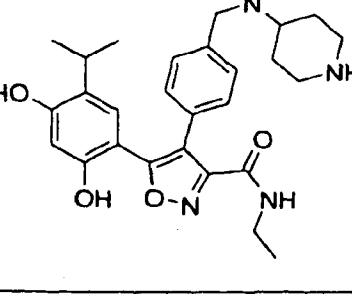
10

20

30

40

【表 1 5 - 3】

78l		452	A
78m		454	A
78n		495	A
78p		465	A
78q		479	A

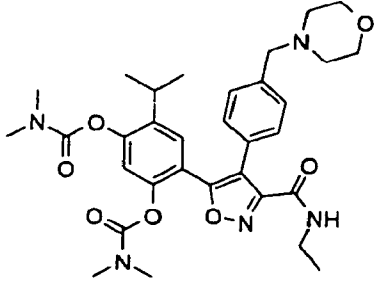
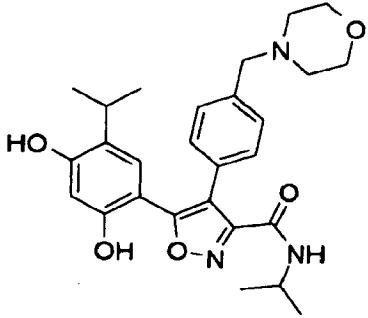
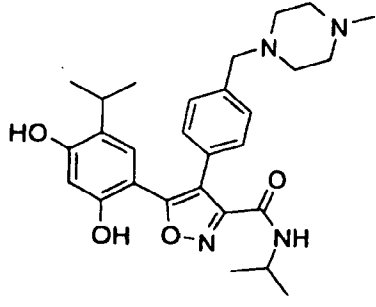
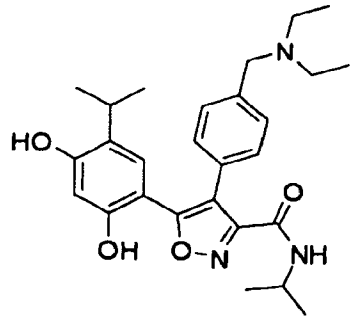
10

20

30

40

【表 1 5 - 4】

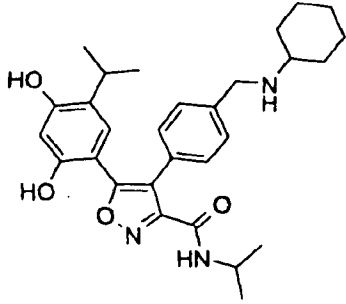
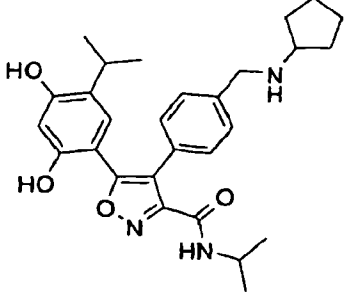
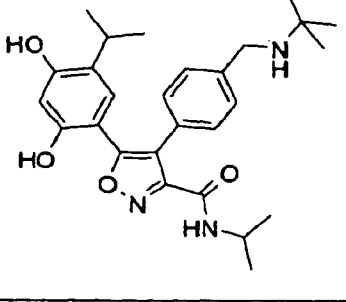
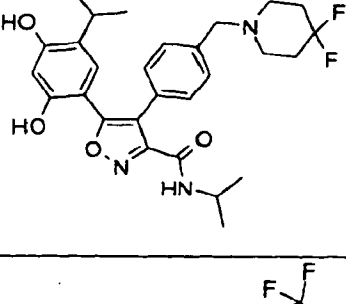
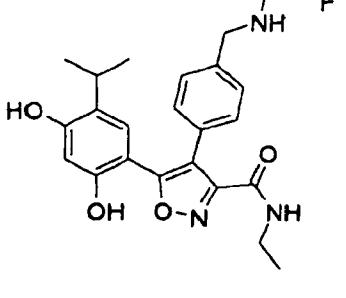
78r		608	プロドラッグ 実施例 78v を参照
78s		480	A
78t		493	A
78u		466	A

10

20

30

【表 16 - 1】

実施例	構造	MH+	Hsp90 IC50
78w		492	A
78y		478	A
78z		466	A
78aa		514	A
78ab		478	A

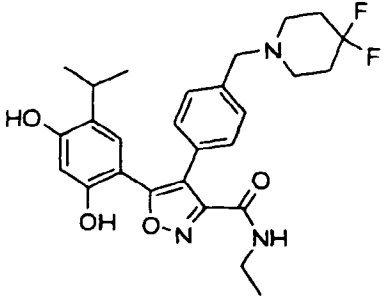
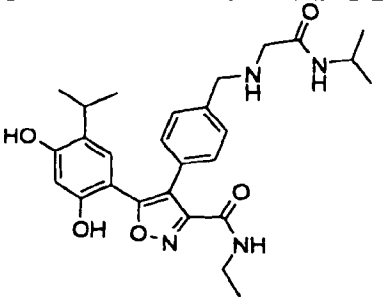
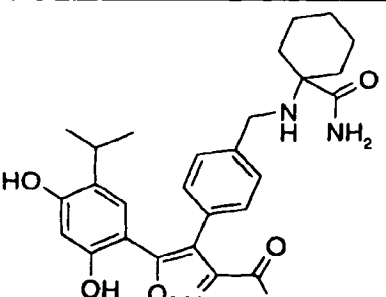
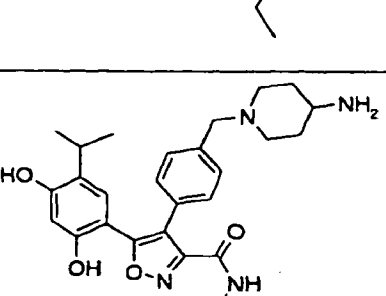
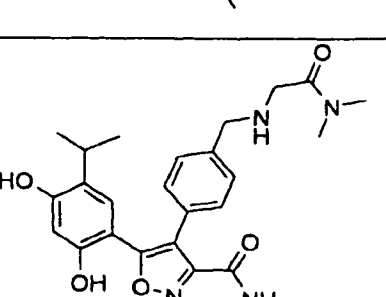
10

20

30

40

〔表 16 - 2〕

78ac		500	A
78ad		495	A
78ae		521	A
78af		479	A
78ag		481	A

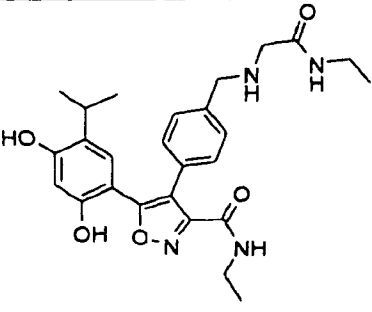
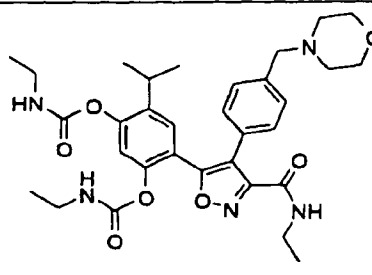
10

20

30

40

【表 16 - 3】

78ah		481	A
78ai		608	プロドラッグ 実施例 78v を参照

10

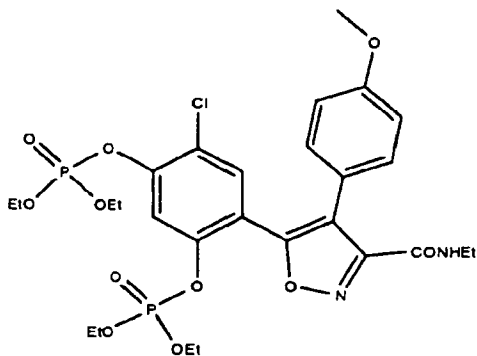
20

【 0 2 1 7 】

実施例 78v

リン酸 4-クロロ-5-(ジエトキシ-ホスホリルオキシ)-2-[3-エチルカルバモイル-4-(4-メトキシ-フェニル)-イソオキサゾール-5-イル]-フェニルエステル ジエチルエステル

【化 1 1 0】



30

小さなバイアル瓶中の5-(5-クロロ-2,4-ジヒドロキシ-フェニル)-4-(4-メトキシ-フェニル)-イソオキサゾール-3-カルボン酸 エチルアミド(11mg、 2.1×10^{-2} mmol)およびMgO (25 mg)の固体混合物に、ジエチル クロロホスフェート10滴を加えた。得られた混合物を70℃で1時間加熱攪拌した。反応の進行を、TLCで監視した。冷却したときに、MeOH (1 ml) およびDCM (1 ml)を加えた。ろ過後、溶媒を蒸発させ、黄色油を得た。ジホスホリル エステルを分取TLCにより分離し、4 mgを得た。

$R_f = 0.35$, $^1\text{H NMR } \delta = 7.95$ (1H, s, 幅広い); 7.74 (1H, s); 7.55 (1H, s); 7.32 (2H, d, $J = 9.0$ Hz); 6.90 (2H, d, $J = 9.0$ Hz); 4.30 (8H, q); 3.80 (3H, s); 3.40 (2H, q); 1.35 (12H, t) および 1.25 (3H, t). LCMS: $(M+1)^+ = 661.1$ (RT = 7.60分)

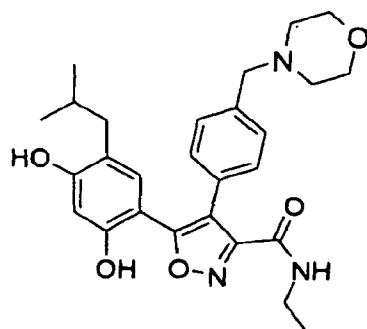
40

【 0 2 1 8 】

実施例 79

5-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソブチル-フェニル)-4-(4-モルホリン-4-イルメチル-フェニル)-イソオキサゾール-3-カルボン酸 エチルアミドの製造

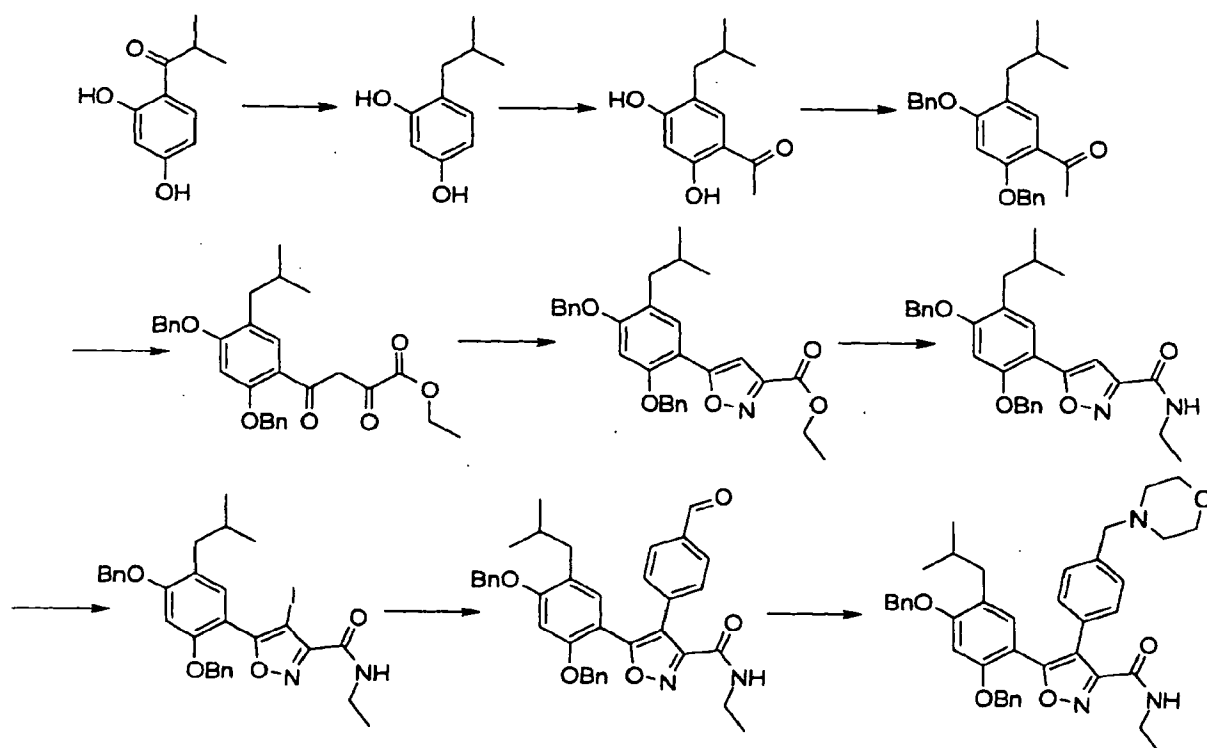
【化 1 1 1】



10

反応スキーム

【化 1 1 2】



20

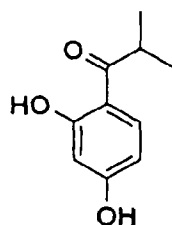
30

【 0 2 1 9】

工程 1

1-(2,4-ジヒドロキシ-フェニル)-2-メチル-プロパン-1-オン

【化 1 1 3】



40

レゾルシノール(1当量)を $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (6当量)中に採取し、イソ酪酸(1当量)を加えた。この溶液を 90°C で1.5時間加熱し、次いで室温まで冷却した。この溶液を10% NaOAc (水性)に滴下し、 EtOAc で抽出する前に4時間放置した。有機相を併せ、飽和 NaHCO_3 (水性)で洗浄し、次いで硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過し、真空中で濃縮し、赤色油として1-(2,4

50

-ジヒドロキシ-フェニル)-2-メチル-プロパン-1-オンを得、それをさらに精製せずに用いた。

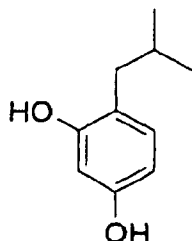
LC保持時間 2.279 分 $[M+H]^+$ 181.1

【 0 2 2 0 】

工程 2

4-イソブチル-ベンゼン-1,3-ジオール

【 化 1 1 4 】



10

エチル クロロホルメート (3当量) を、冷却 (0°C) した 1-(2,4-ジヒドロキシ-フェニル)-2-メチル-プロパン-1-オン (1当量) およびトリエチルアミン (3当量) の THF 溶液にゆっくり加えた。この混合物を室温に暖め、ろ過して固体を冷THFで洗浄する前に3時間攪拌した。併せたろ液を 0°C に冷却し、THFろ液に等しい量の水中の水素化ホウ素ナトリウム (4当量) をゆっくり加えた。この混合物を室温に暖め、3時間攪拌し、水で希釈した。その混合物をジエチルエーテルで2回抽出し、併せた抽出物を濃縮乾固し、10%水酸化ナトリウム水溶液 (4当量) に再度懸濁した。90分間還流後に、この混合物を冷却し、5M HCl で酸性化し、ジエチルエーテルで2回抽出した。この有機抽出物を硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過し、濃縮乾固し、濁った油として4-イソブチル-ベンゼン-1,3-ジオールを得、それをさらに精製せずに用いた。

20

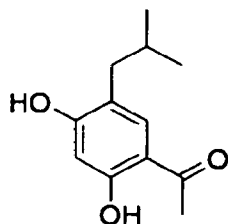
NMRは構造と矛盾がない。

【 0 2 2 1 】

工程 3:

1-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソブチル-フェニル)-エタノン

【 化 1 1 5 】



30

4-イソブチル-ベンゼン-1,3-ジオール (1当量) を $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (6当量) に採取し、酢酸 (2当量) を加えた。この溶液を 90°C で16時間加熱し、次いで室温まで冷却した。この溶液を10% NaOAc (水性) に滴下し、ジエチルエーテルで2回抽出する前に4時間放置した。有機相を併せ、飽和 NaHCO_3 (水性) で洗浄し、次いで硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過し、真空中で濃縮して1-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソブチル-フェニル)-エタノンを得、それをさらに精製せずに用いた。

40

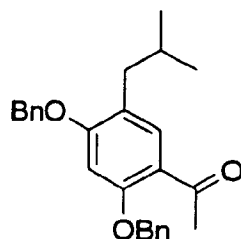
NMRは構造と矛盾がない。

【 0 2 2 2 】

工程 4

1-(2,4-ビス-ベンジルオキシ-5-イソブチル-フェニル)-エタノン

【化 1 1 6】



1-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソブチル-フェニル)-エタノン(1当量)をDMFに溶解し、炭酸 10
カリウム(4.4当量)、次いでベンジルブロマイド(4.4当量)を加えた。この懸濁液を、窒素
下、攪拌しながら150℃に16時間加熱した。この溶液を室温に冷却し、ろ過し、濃縮乾固
した。この固体をカラムクロマトグラフィー(シリカ、ヘキサン：酢酸エチル4：1)、次い
で酢酸エチル：ヘキサンから再結晶して精製し、無色結晶として1-(2,4-ビス-ベンジルオ
キシ-5-イソブチル-フェニル)-エタノンを得た。

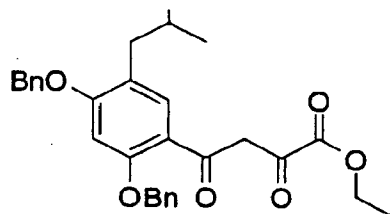
LC保持時間3.030 分 $[M+H]^+$ 389.3

【0 2 2 3】

工程 5

4-(2,4-ビス-ベンジルオキシ-5-イソブチル-フェニル)-2,4-ジオキソ-酪酸 エチルエス 20
テル

【化 1 1 7】



ナトリウム(3当量)を、窒素下に室温でエタノールに加え、完全に溶解するまで攪拌し 30
た。1-(2,4-ビス-ベンジルオキシ-5-イソブチル-フェニル)-エタノン(1当量)、次いでシ
ュウ酸ジエチル(1.5当量)を加え、反応混合物を4時間加熱還流した。この混合物を室温に
冷却し、2M HCl (水性)で酸性化し、4-(2,4-ビス-ベンジルオキシ-5-イソブチル-フェニ
ル)-2,4-ジオキソ-酪酸 エチルエステルの黄色沈殿物をろ過して得た。

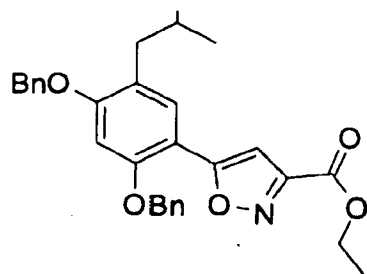
LC保持時間3.254 分 $[M+H]^+$ 489.3

【0 2 2 4】

工程 6

5-(2,4-ビス-ベンジルオキシ-5-イソブチル-フェニル)-イソオキサゾール-3-カルボン酸 50
エチルエステル

【化 1 1 8】



4-(2,4-ビス-ベンジルオキシ-5-イソブチル-フェニル)-2,4-ジオキソ-酪酸 エチルエ 50
テル(1当量)を攪拌しながらエタノールに溶解した。ヒドロキシルアミン 塩酸塩(1.2当量
)を加え、この溶液を2時間加熱還流した。反応混合物を室温に冷却して沈殿物を得た。こ

の沈殿物をろ過して白色固体として5-(2,4-ビス-ベンジルオキシ-5-イソブチル-フェニル)-イソオキサゾール-3-カルボン酸 エチルエステルを得た。

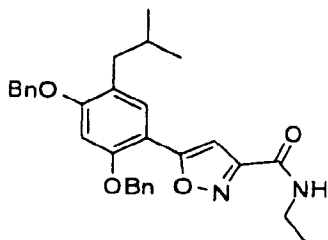
LC保持時間3.261 分 $[M+H]^+$ 486.3

【 0 2 2 5 】

工程 7

5-(2,4-ビス-ベンジルオキシ-5-イソブチル-フェニル)-イソオキサゾール-3-カルボン酸
エチルアミド

【 化 1 1 9 】



10

5-(2,4-ビス-ベンジルオキシ-5-イソブチル-フェニル)-イソオキサゾール-3-カルボン酸 エチルエステルを、メタノール中2Mエチルアミン(10当量)に溶解し、スミス シンセサイザー マイクロウェーブ中、120℃で600秒間加熱した。この溶液を真空中で濃縮し、白色固体として5-(2,4-ビス-ベンジルオキシ-5-イソブチル-フェニル)-イソオキサゾール-3- 20
-カルボン酸 エチルアミドを得、それをさらに精製せずに用いた。

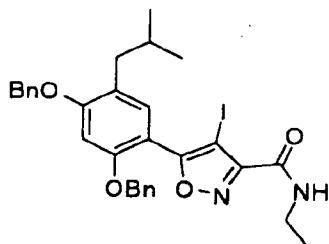
LC保持時間3.112 分 $[M+H]^+$ 485.3

【 0 2 2 6 】

工程 8

5-(2,4-ビス-ベンジルオキシ-5-イソブチル-フェニル)-4-ヨード-イソオキサゾール-3-カルボン酸 エチルアミド

【 化 1 2 0 】



30

5-(2,4-ビス-ベンジルオキシ-5-イソブチル-フェニル)-イソオキサゾール-3-カルボン酸 エチルアミド(1当量)およびN-ヨードスクシンイミド(2.0当量)をアセトニトリルに溶解し、セリックアンモニウムナイトレート(0.1当量)を加え、この溶液を室温で一夜攪拌した。反応混合物を真空中で濃縮し、得られたガムを酢酸エチルと塩水との間で分配した。有機相を硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過し、真空中で濃縮した。残渣を4:1ヘキサン 40
: 酢酸エチルで溶出するカラムクロマトグラフィーにより精製し、油として5-(2,4-ビス-ベンジルオキシ-5-イソブチル-フェニル)-4-ヨード-イソオキサゾール-3-カルボン酸 エチルアミドを得た。

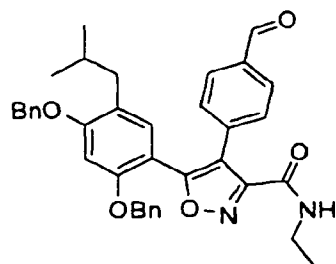
LC保持時間3.089 分 $[M+H]^+$ 611.2

【 0 2 2 7 】

工程 9

5-(2,4-ビス-ベンジルオキシ-5-イソブチル-フェニル)-4-(4-ホルミル-フェニル)-イソオキサゾール-3-カルボン酸 エチルアミド

【化 1 2 1】



5-(2,4-ビス-ベンジルオキシ-5-イソブチル-フェニル)-4-ヨード-イソオキサゾール-3- 10
カルボン酸 エチルアミド (1当量) を DMF に溶解し、1M Na₂CO₃ (水性) (3当量)、次いで4-
ホルミルフェニルボロン酸 (2当量) および触媒 PdCl₂(PPh₃)₂ を加えた。室温で、その溶液
をととして窒素を10分間泡立て、その後、窒素雰囲気下に2時間、温度を80℃に上げた。
反応混合物を室温に冷却し、反応混合物を酢酸エチルで希釈した。この溶液を塩水で洗浄
し、次いで硫酸マグネシウムで乾燥し、ろ過し、真空中で濃縮し油を得、それをヘキサン
中10% EtOAc で溶出するカラムクロマトグラフィーにより精製し、白色固体として5-(2,4-
ビス-ベンジルオキシ-5-イソブチル-フェニル)-4-(4-ホルミル-フェニル)-イソオキサゾ
ール-3-カルボン酸 エチルアミドを得た。

LC保持時間 5.57 分 [M+H]⁺ 589.1 方法 B

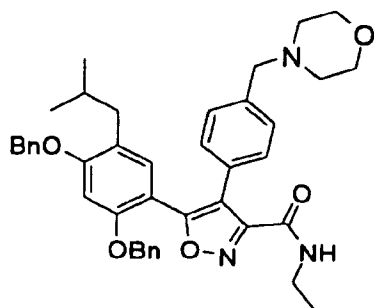
【0 2 2 8】

20

工程 10

5-(2,4-ビス-ベンジルオキシ-5-イソブチル-フェニル)-4-(4-ホルミル-フェニル)-イソオキサゾール-3-カルボン酸 エチルアミド

【化 1 2 2】



30

5-(2,4-ビス-ベンジルオキシ-5-イソブチル-フェニル)-4-(4-ホルミル-フェニル)-イソ 40
オキサゾール-3-カルボン酸 エチルアミド (1当量) をメタノールに溶解し、粉末シープス 3
A を加えた。モルホリン (2当量)、次いで酢酸 (5当量) を加えた。30分間攪拌後に、水素化
シアノホウ素ナトリウム (2当量) 少しずつ加え、その懸濁液を窒素下に、室温で16時間攪
拌した。反応混合物をろ過し、濃縮乾固した。DCM 中 5% MeOH で溶出するカラムクロ
マトグラフィーで、無色の油として5-(2,4-ビス-ベンジルオキシ-5-イソブチル-フェニル
) -4-(4-モルホリン-4-イルメチル-フェニル)-イソオキサゾール-3-カルボン酸 エチルア
ミドを得た。

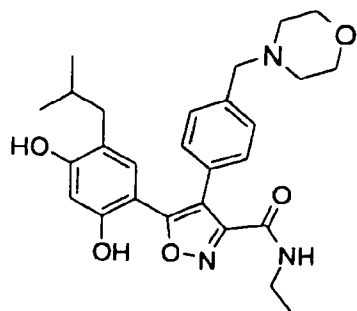
LC保持時間 4.53 分 [M+H]⁺ 660.2 方法 B

【0 2 2 9】

工程 11

5-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソブチル-フェニル)-4-(4-モルホリン-4-イルメチル-フェニル
) -イソオキサゾール-3-カルボン酸 エチルアミド

【化 1 2 3】



10

5-(2,4-ビス-ベンジルオキシ-5-イソブチル-フェニル)-4-(4-モルホリン-4-イルメチル-フェニル)-イソオキサゾール-3-カルボン酸 エチルアミド (1当量) を無水 DCM に溶解し、窒素雰囲気下に、0℃ に冷却した。DCM 中の 1M BCl₃ (9当量) を滴下し、この溶液を 30 分間攪拌した。メタノール (2ml) を加え、反応混合物を真空中で濃縮した。分取 LC/MS による試料の精製で、白色固体として 5-(2,4-ジヒドロキシ-5-イソブチル-フェニル)-4-(4-モルホリン-4-イルメチル-フェニル)-イソオキサゾール-3-カルボン酸 エチルアミドを得た。LC 保持時間 1.902 分 [M+H]⁺ 480.3

この化合物は Hsp90 蛍光偏光試験において活性 'A' を有していた。

20

【 0 2 3 0 】

実施例 79 の化合物の製造と同様の手法で、実施例 80 を製造した。分取 LC/MS による試料の精製で白色固体として化合物を得た。

【表 1 7】

実施例	構造	MH+	Hsp90 IC50
80		480	A

30

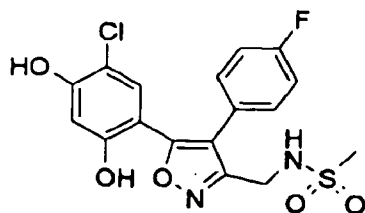
【 0 2 3 1 】

実施例 81

40

N-[5-(5-クロロ-2,4-ジヒドロキシ-フェニル)-4-(4-フルオロ-フェニル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-メタンスルホンアミド

【化 1 2 4】



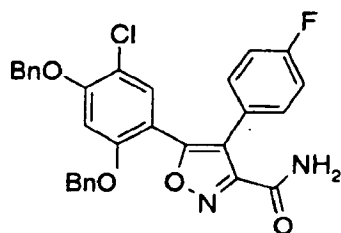
【 0 2 3 2 】

実施例 82

N-[5-(5-クロロ-2,4-ジヒドロキシ-フェニル)-4-(4-フルオロ-フェニル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-アセトアミド

5-(2,4-ビス-ベンジルオキシ-5-クロロ-フェニル)-4-(4-フルオロ-フェニル)-イソオキサゾール-3-カルボン酸アミド

【 化 1 2 5 】



10

5-(2,4-ビス-ベンジルオキシ-5-クロロ-フェニル)-4-ヨード-イソオキサゾール-3-カルボン酸アミド (0.45g, 0.80mmol) を、上記の標準の条件を用いて4-フルオロフェニルボロン酸 (0.17g, 1.5当量) に交差カップリングさせた。その粗生成物、オレンジ色固体 (0.40g) をさらに精製せずに次の工程に持って行った。

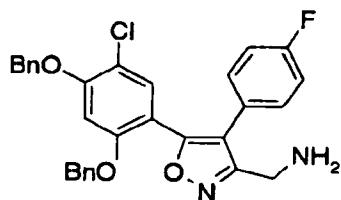
LCMS (LCQ) $t_R = 8.70$, MS m/z 529.1 $[M+H]^+$

20

【 0 2 3 3 】

C-[5-(2,4-ビス-ベンジルオキシ-5-クロロ-フェニル)-4-(4-フルオロ-フェニル)-イソオキサゾール-3-イル]-メチルアミン

【 化 1 2 6 】

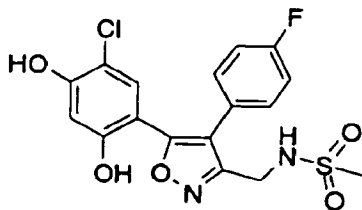


5-(2,4-ビス-ベンジルオキシ-5-クロロ-フェニル)-4-(4-フルオロ-フェニル)-イソオキサゾール-3-カルボン酸アミド (0.40g, 0.76mmol) の無水THF (20ml) 溶液に、アルゴン下、1M ボラン-THF錯体 (1ml) を加え、その溶液を一夜還流した。冷却後、反応をメタノール (10ml) でクエンチし、生成物を、アイソルート (Isolute) (商標) SPE Flash SCX-2 5gを用いて、粉末 0.30g (77% 収率) を得た。

LCMS (LCQ) $t_R = 7.54$, MS m/z 515.2 $[M+H]^+$

【 0 2 3 4 】

【 化 1 2 7 】



40

N-[5-(5-クロロ-2,4-ジヒドロキシ-フェニル)-4-(4-フルオロ-フェニル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-メタンスルホンアミド

メタンスルホニルクロライド (17 μ l, 1.1当量) およびトリエチルアミン (30 μ l, 1.1当量) の添加前に、C-[5-(2,4-ビス-ベンジルオキシ-5-クロロ-フェニル)-4-(4-フルオロ-フ

50

エニル)-イソオキサゾール-3-イル]-メチルアミン(100mg、0.19mmol)をDCM (3ml)に溶解した。この溶液を、真空中で蒸発乾固し、青色残渣としてベンジル保護した粗生成物(90mg)を残させる前に、室温で一夜撹拌した。これを、上記の三塩化ホウ素を用いる標準の方法を用いて脱保護し、分取TLC (DCM中10%エタノール)およびエーテルによるシリカのソックスレー抽出で精製し、無色に近い固体として純粋な化合物(8mg、10%収率)を得た。

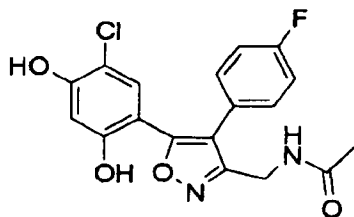
LCMS (LCQ) $t_R = 6.65$, MS m/z 411.2 $[M-H]^-$

δH (d_4 -MeOH), 7.19 (2H, m, Ar-H), 7.04 (1H, s, Ar-H), 7.03 (2H, m, Ar-H), 6.34 (1H, s, Ar-H), 4.27 (2H, s, CH_2NH), 2.81 (3H, s, SO_2CH_3).

【 0 2 3 5 】

【 化 1 2 8 】

10



N-[5-(5-クロロ-2,4-ジヒドロキシ-フェニル)-4-(4-フルオロ-フェニル)-イソオキサゾール-3-イルメチル]-アセトアミド

C-[5-(2,4-ビス-ベンジルオキシ-5-クロロ-フェニル)-4-(4-フルオロ-フェニル)-イソオキサゾール-3-イル]-メチルアミン(100mg、0.19mmol)のDCM溶液に、無水酢酸(130 μ l、7.0当量)およびトリエチルアミン(81 μ l、3.0当量)を加えた。この溶液を室温で、アミンが消費されるまで撹拌した。溶媒を真空中で除去し、帯黄色油状のベンジル保護粗生成物が残った。これを上記の三塩化ホウ素を用いる標準の方法を用いて脱保護し、分取TLCおよびエーテルによるシリカのソックスレー抽出で精製し、無色の固体として純粋な化合物(10mg、14%収率)を得た。

LCMS (LCQ) $t_R = 6.57$, MS m/z 377.1 $[M+H]^+$

δH (d_4 -MeOH), 7.17 (2H, m, Ar-H), 7.01 (1H, s, Ar-H), 6.98 (2H, m, Ar-H), 6.32 (1H, s, Ar-H), 4.37 (2H, s, CH_2NH), 1.77 (3H, s, $COCH_3$).

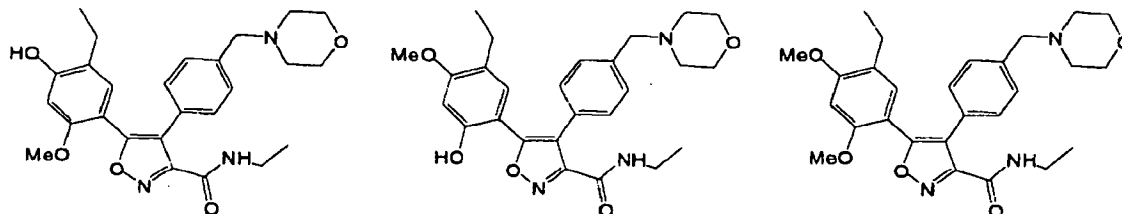
【 0 2 3 6 】

30

実施例 83、84および85

5-(5-エチル-4-ヒドロキシ-2-メトキシ-フェニル)-4-(4-モルホリン-4-イルメチル-フェニル)-イソオキサゾール-3-カルボン酸 エチルアミド(83); 5-(5-エチル-2-ヒドロキシ-4-メトキシ-フェニル)-4-(4-モルホリン-4-イルメチル-フェニル)-イソオキサゾール-3-カルボン酸 エチルアミド(84); 5-(5-エチル-2,4-ジメトキシ-フェニル)-4-(4-モルホリン-4-イルメチル-フェニル)-イソオキサゾール-3-カルボン酸 エチルアミド(85)

【 化 1 2 9 】



40

5-(5-エチル-2,4-ジヒドロキシ-フェニル)-4-(4-モルホリン-4-イルメチル-フェニル)-イソオキサゾール-3-カルボン酸 エチルアミド(25mg、0.055mmol)およびN,N-(ジイソプロピル)アミノメチルポリスチレン[PS-DIEA] (35mg、3.83 mmol/g、2.4当量)を含みアルゴンを充填させたフラスコに、無水DCM (2.3ml)および無水メタノール(0.25ml)を加えた。穏やかに撹拌する間、ヘキサン中2M (トリメチルシリル)ジアゾメタン(28 μ l、1.0当量)を加え、その溶液を室温で一夜撹拌した。その溶液をとおしてアルゴンを10分間泡立て、

50

樹脂をろ別し、揮発物を真空中で除去した。粗製樹脂をセミ分取HPLCにより精製し、5-(5-エチル-4-ヒドロキシ-2-メトキシ-フェニル)-4-(4-モルホリン-4-イルメチル-フェニル)-イソオキサゾール-3-カルボン酸 エチルアミド (83) (5.52mg, 21%)、5-(5-エチル-2-ヒドロキシ-4-メトキシ-フェニル)-4-(4-モルホリン-4-イルメチル-フェニル)-イソオキサゾール-3-カルボン酸 エチルアミド (84) (1.14mg, 4%)、5-(5-エチル-2,4-ジメトキシ-フェニル)-4-(4-モルホリン-4-イルメチル-フェニル)-イソオキサゾール-3-カルボン酸 エチルアミド (1.46mg, 5%) および非メチル化出発物質を与えた。

(83): LCMS (LCT) $t_R = 4.95$, MS m/z 466.4 $[M+H]^+$

(84): LCMS (LCT) $t_R = 5.14$, MS m/z 466.4 $[M+H]^+$

(85): LCMS (LCT) $t_R = 5.45$, MS m/z 480.4 $[M+H]^+$

10

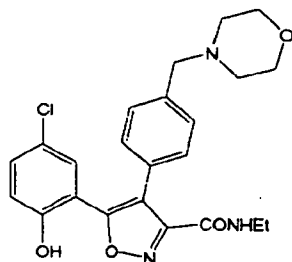
NMRデータは帰属と矛盾しなかった。

【 0 2 3 7 】

実施例 86

エチル 5-(5-クロロ-2-ヒドロキシ-フェニル)-4-(4-モルホリン-4-イルメチル-フェニル)-イソオキサゾール-3-カルボキサミド

【 化 1 3 0 】



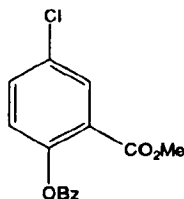
20

【 0 2 3 8 】

工程 1

メチル 2-ベンゾイルオキシ-5-クロロ-ベンゾエート

【 化 1 3 1 】



30

アセトン (30 ml) 中のメチル 5-クロロ-2-ヒドロキシ-ベンゾエート (2.5 g, 13.4 mmol)、 K_2CO_3 (3.7 g, 26.8 mmol) およびベンジルプロマイド (2.98 g, 17.4 mmol) の混合物を 12 時間還流した。冷却後、アセトンを蒸発させた。EtOAc (100 ml) を加えろ過した。次いで、有機層を 1M HCl (1×80 ml) および塩水 (2×80 ml) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥した。ろ過および溶媒の蒸発後、黄色の半固体 (3.2 g) を得た。

40

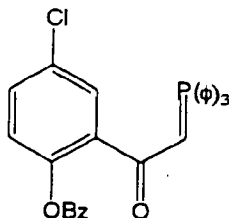
1H NMR (d_4 -アセトン) $\delta = 7.73$ (1H, d); 7.60 - 7.30 (1H + 5H, m); 7.28 (1H, d); 5.30 (2H, s) および 3.90 (3H, s)

【 0 2 3 9 】

工程 2

1-(2-ベンジルオキシ-5-クロロ-フェニル)-2-(トリフェニル- λ^5 -ホスファニリデン)-エタノン

【化 1 3 2】



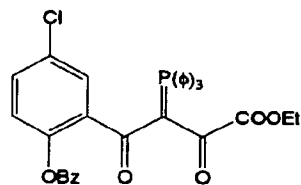
攪拌したTHF (30 ml)中のトリフェニルホスホニウムブロマイド(2.14 g、6.0 mmol)の懸濁液に、室温で、ヘキサン中の1.6M n-BuLi (5.25 ml、8.39 mmol)を加えた。このオレンジ色懸濁液を3時間攪拌した。次に、メチル 2-ベンゾイルオキシ-5-クロロ-ベンゾエート(0.83 g、3.0 mmol)のTHF (8 mlの溶液)溶液をゆっくり加えた。得られた混合物を60℃で2時間攪拌し、冷却後ろ過した。DCM (100 ml)をろ液に加え、併せた有機層を塩水(2×80 ml)で洗浄した。ろ過および溶媒の蒸発後に、黄色油(2.0 g)を得た。次いで、それをEtOAc:ヘキサン/1:1で溶出するクロマトグラフィーにより精製し、固体0.97 gを得た。
 $R_f = 0.43$. $^1\text{H NMR}$ (d_6 -アセトン) $\delta = 7.80\text{--}7.52$ (20H, m); $7.40\text{--}7.20$ (1H+1H+1H, m); 5.25 (2H, s); 4.72 (1H, s, trans-H)および 4.62 (1H, s, cis-H). LCMS: $(M+1)^+ = 521.2$ (RT = 5.94分)

【 0 2 4 0 】

工程 3

エチル 4-(2-ベンジルオキシ-5-クロロ-フェニル)-2,4-ジオキソ-3-(トリフェニル- λ^5 -ホスファニリデン)-ブチレート

【化 1 3 3】



1-(2-ベンジルオキシ-5-クロロ-フェニル)-2-(トリフェニル- λ^5 -ホスファニリデン)-エタノン(0.49 g、0.94 mmol)、NEt₃ (96 mg、0.94 mmol)およびDMAP (12 mg、0.09 mmol)の乾燥トルエン(20 ml)溶液に、室温で、トルエン(5 ml)中のエチル クロロオキソアセテート(0.38 g、2.78 mmol)を加えた。この混合物を2時間攪拌し、水(50 ml)に注いだ。この有機層を分離し、水層をEtOAcで抽出した(2×40 ml)。併せた有機層を、次いで飽和NaHCO₃溶液(2×40 ml)、飽和飽和クエン酸(1×40 ml)、塩水(1×40 ml)で洗浄して乾燥した。粗製油(0.36 g)をEtOAcで溶出するクロマトグラフィーにより精製した。
 $R_f = 0.88$. $^1\text{H NMR}$ (d_6 -アセトン) $\delta = 7.75\text{--}7.40$ (15H, m); 7.30 (1H, dd); 7.15 (1H, d); 7.05 (1H, d); 5.10 (2H, s); 3.60 (2H, q)および 1.10 (3H, s). LCMS: $(M+1)^+ = 621.2$ (RT = 6.49分)

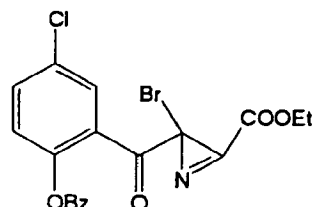
【 0 2 4 1 】

工程 4

エチル 3-(2-ベンゾイルオキシ-5-クロロ-ベンゾイル)-3-プロモ-3H-アジリン-2-カルボキシレート

40

【化 1 3 4】



エチル 4-(2-ベンジルオキシ-5-クロロ-フェニル)-2,4-ジオキソ-3-(トリフェニル-λ³-ホスファニリデン)-プチレート (0.143 g, 0.23 mmol) の DCM (8 ml) 溶液に、室温で、DCM 10 (6 ml) 中の TMSN₃ (40 mg, 0.35 mmol) および NBS (62 mg, 0.35 mmol) の混合物を加えた。得られた溶液を2時間撹拌した。溶媒の蒸発後に、粗生成物を分取TLCにより精製した。黄色固体 (38 mg) を得た。

$R_f = 0.73$ (EtOAc: ヘキサン 1: 2). ¹H NMR (d_6 -アセトン) $\delta = 7.80$ (1H, d); 7.60 (1H, dd); 7.40 (5H, m); 7.30 (1H, d); 5.20 (2H, s); 4.10 (2H, q) および 1.00 (3H, t). LCMS: (M+1)⁺ = 438.0 (RT = 7.32分)

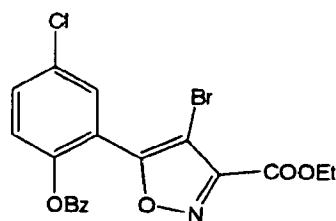
【 0 2 4 2 】

工程 5

エチル 5-(2-ベンゾイルオキシ-5-クロロ-フェニル)-4-ブromo-イソオキサゾール-3-カルボキシレート

20

【化 1 3 5】



乾燥トルエン中のエチル 3-(2-ベンゾイルオキシ-5-クロロ-ベンゾイル)-3-ブromo-3H-アジリン-2-カルボキシレート (55 mg, 0.12 mmol) を2時間加熱還流する。溶媒の蒸発後に 30、粗製固体 (34 mg) を得、分取TLC (EtOAc: ヘキサン/1: 2) で精製した。

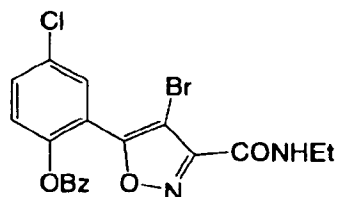
$R_f = 0.73$ (蛍光). ¹H NMR (d_6 -アセトン) $\delta = 7.60$ (1H, d); 7.50 (1H, dd); 7.40 (1H, d); 7.30 (5H, m); 5.25 (2H, s); 4.42 (2H, q) および 1.40 (3H, t). LCMS: (M+1)⁺ = 438.0 (RT = 7.09分)

【 0 2 4 3 】

工程 6

エチル 5-(2-ベンジルオキシ-5-クロロ-フェニル)-4-ブromo-イソオキサゾール-3-カルボキサミド

【化 1 3 6】



40

エチル 5-(2-ベンゾイルオキシ-5-クロロ-フェニル)-4-ブromo-イソオキサゾール-3-カルボキシレート (30 mg, 6.8×10^{-2} mmol) の EtOH (1 ml) 溶液に、エチルアミン (水中 70%、1 ml) を加えた。溶液を CEM (商標) マイクロ波反応器 (200W) 中、100 °C で1時間加熱した。その後、溶媒を蒸発させ、化合物を分取TLCで精製して固体 (20 mg) を得た。

50

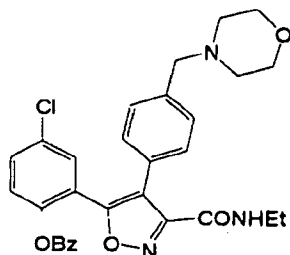
$R_f = 0.39$ (EtOAc : ヘキサン / 1 : 4) $^1\text{H NMR}$ (d_6 -アセトン) $\delta = 8.10$ (1H, s, 幅広い); 7.50 (1H, d); 7.45 - 7.35 (1H + 1H, m); 7.25 (5H, m); 5.20 (2H, s); 3.40 (2H, q) および 1.20 (3H, t). LCMS: $(M+1)^+ = 437.1$ (RT = 6.57分)

【 0 2 4 4 】

工程 7

エチル 5-(2-ベンジルオキシ-5-クロロ-フェニル)-4-(4-モルホリン-4-イルメチル-フェニル)-イソオキサゾール-3-カルボキサミド

【 化 1 3 7 】



10

DME (1 ml)中のエチル 5-(2-ベンジルオキシ-5-クロロ-フェニル)-4-プロモ-イソオキサゾール-3-カルボキサミド (30 mg, 5.6×10^{-2} mmol)、 $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$ (4 mg, 3.5×10^{-2} mmol)、4[4-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-ベンジル]モルホリン (63 mg, 0.2 mmol) および 1M NaHCO_3 溶液 (0.2 ml) を、アルゴンガス下に 80℃ で 16 時間攪拌した。冷却後、溶液を水 (8 ml) で希釈し、EtOAc (2×20 ml) で抽出した。併せた有機層を塩水 (1×20 ml) で洗浄した。ろ過および溶媒の蒸発後に、粗生成物を分取 TLC により精製し、固体 30 mg を得た。

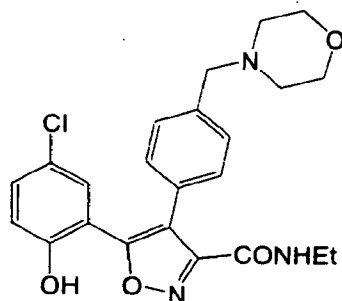
$R_f = 0.44$ (EtOAc). $^1\text{H NMR}$ (d_6 -アセトン) $\delta = 8.25$ (1H, s, 幅広い); 7.60 (1H, d); 7.55 (1H, dd); 7.45 (1H, d); 7.30 - 6.90 (9H, m); 5.00 (2H, s); 3.55 (4H, m); 3.45 (2H + 2H, s + q); 2.30 (4H, m) および 1.20 (3H, t). LCMS: $(M+1)^+ = 532.2$ (RT = 4.39分)

【 0 2 4 5 】

工程 8

エチル 5-(5-クロロ-2-ヒドロキシ-フェニル)-4-(4-モルホリン-4-イルメチル-フェニル)-イソオキサゾール-3-カルボキサミド

【 化 1 3 8 】



40

エチル 5-(2-ベンジルオキシ-5-クロロ-フェニル)-4-(4-モルホリン-4-イルメチル-フェニル)-イソオキサゾール-3-カルボキサミド (25 mg, 4.7×10^{-2} mmol) の DCM (5 ml) 溶液に、0℃ で、DCM 中の 1M BCl_3 (0.15 ml) を加えた。得られた濁った黄色溶液を、次いで 0℃ で 15 分間、そして室温で 3~4 時間透明になるまで攪拌した。その後、溶液 MeOH (1 ml) でクエンチした。次いで、飽和 NaHCO_3 (1 ml) を加え、EtOAc (2×2 ml) で抽出し、乾燥した。溶媒をろ過および蒸発させた後、粗製油を分取 TLC (EtOAc : MeOH / 50 : 1) により精製し、固体 12 mg を得た。

$^1\text{H NMR}$ (d_4 -MeOD) $\delta = 7.60$ (2H, d); 7.50 - 7.30 (1H + 1H + 1H, m); 7.00 (2H, d); 3.70 (4H, m); 3.60 (2H, s); 3.50 (2H, q); 2.60 (4H, m) および 1.25 (3H, t). LCMS: 50

$(M+1)^+ = 442.2$ (RT = 3.54分)

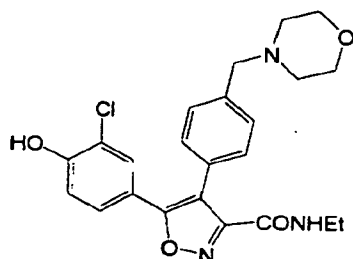
4-ヒドロキシ異性体を、以下のように、2-ヒドロキシの相対物と類似の方法で製造した：

【 0 2 4 6 】

実施例 87

エチル 5-(3-クロロ-4-ヒドロキシ-フェニル)-4-(4-モルホリン-4-イルメチル-フェニル)-イソオキサゾール-3-カルボキサミド

【化 1 3 9】



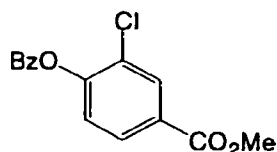
10

【 0 2 4 7 】

工程 1

メチル 4-ベンゾイルオキシ-3-クロロ-ベンゾエート

【化 1 4 0】



20

メチル 3-クロロ-4-ヒドロキシ-ベンゾエート (1.0g、5.36 mmol) は粗製固体 (1.57g) を与えた。

$^1\text{H NMR}$ (d_6 -アセトン) δ = 8.00 (1H, d); 7.95 (1H, dd); 7.60 - 7.40 (5H, m); 7.35 (1H, d); 5.40 (2H, s) および 3.90 (3H, s).

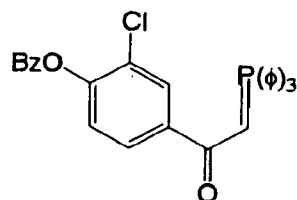
【 0 2 4 8 】

30

工程 2

1-(4-ベンジルオキシ-3-クロロ-フェニル)-2-(トリフェニル- λ^5 -ホスファニリデン)-エタノン

【化 1 4 1】



メチル 4-ベンゾイルオキシ-3-クロロ-ベンゾエート (1.5 g、5.40 mmol) は粗製固体 (2.5g) を与えた。

R_f = 0.31 (EtOAc : ヘキサン / 1 : 1). $^1\text{H NMR}$ (d_6 -アセトン) δ = 8.05 (1H, d); 7.90 (1H, dd); 7.85 - 7.35 (20H, m); 7.20 (1H, d); 5.30 (2H, s); 4.60 (1H, s, trans-H) および 4.50 (1H, s, cis-H). LCMS: $(M+1)^+ = 521.2$ (RT = 5.29分)

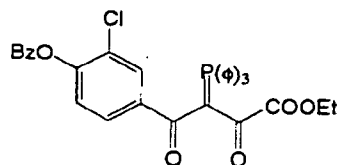
【 0 2 4 9 】

工程 3

エチル 4-(4-ベンジルオキシ-3-クロロ-フェニル)-2,4-ジオキソ-3-(トリフェニル- λ^5 -ホスファニリデン)-ブチレート

50

【化 1 4 2】



1-(4-ベンジルオキシ-3-クロロ-フェニル)-2-(トリフェニル-λ⁵-ホスファニリデン)-エタノン (1.84 g、3.53 mmol) は粗製固体 (1.43g) を与えた。

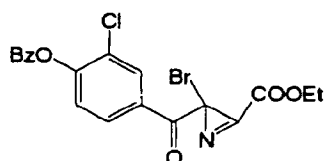
¹H NMR (d₆-アセトン) δ = 8.00 - 7.35 (22H, m); 7.20 (1H, d); 5.35 (2H, s); 3.55 (2H, q) および 1.14 (3H, s). LCMS: (M+1)⁺ = 621.2 (RT = 7.29分)

【 0 2 5 0 】

工程 4

エチル 3-(4-ベンゾイルオキシ-3-クロロ-ベンゾイル)-3-ブromo-3H-アジリン-2-カルボキシレート

【化 1 4 3】



エチル 4-(4-ベンジルオキシ-3-クロロ-フェニル)-2,4-ジオキソ-3-(トリフェニル-λ⁵-ホスファニリデン)-ブチレート (0.74 g、1.19 mmol) は、カラムおよび分取 TLC 精製後に固体 (0.168 g) を与えた。

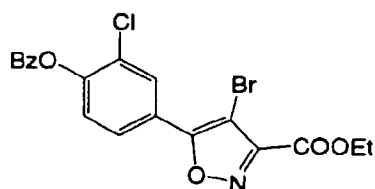
R_f = 0.24 (EtOAc:ヘキサン/1:6). ¹H NMR (d₆-アセトン) δ = 8.00 (1H, d); 7.90 (1H, dd); 7.50 (1H, d); 7.40 (5H, m); 5.40 (2H, s); 4.05 (2H, q) および 0.95 (3H, t). LCMS: (M+1)⁺ = 438.1 (RT = 7.27分)

【 0 2 5 1 】

工程 5

エチル 5-(4-ベンゾイルオキシ-3-クロロ-フェニル)-4-ブromo-イソオキサゾール-3-カルボキシレート

【化 1 4 4】



エチル 3-(4-ベンゾイルオキシ-3-クロロ-ベンゾイル)-3-ブromo-3H-アジリン-2-カルボキシレート (68 mg、0.16 mmol) は、分取 TLC および結晶化 (EtOH) 後に、固体 (20 mg) を与えた。

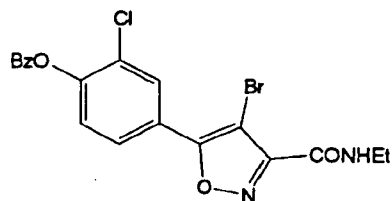
R_f = 0.26 (蛍光) (EtOAc:ヘキサン/1:4). ¹H NMR (d₆-アセトン) δ = 8.00 (1H, d); 7.90 (1H, dd); 7.50 (1H, d); 7.40 (5H, m); 5.35 (2H, s); 4.45 (2H, q) および 1.40 (3H, t). LCMS: (M+1)⁺ = 438.0 (RT = 7.39分)

【 0 2 5 2 】

工程 6

エチル 5-(4-ベンジルオキシ-3-クロロ-フェニル)-4-ブromo-イソオキサゾール-3-カルボキサミド

【化 1 4 5】



エチル 5-(4-ベンゾイルオキシ-3-クロロ-フェニル)-4-ブromo-イソオキサゾール-3-カルボキシレート (10 mg、 2.3×10^{-2} mmol) は粗製固体 (8 mg) を与えた。 10

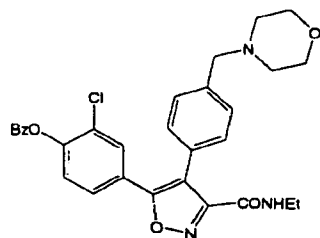
$R_f = 0.53$ (EtOAc : ヘキサン / 1 : 2). $^1\text{H NMR}$ (d_6 -アセトン) $\delta = 8.15$ (1H, s, 幅広い) ; 8.00 (1H, d) ; 7.90 (1H, dd) ; 7.50 (1H, d) ; 7.40 (5H, m) ; 5.32 (2H, s) ; 3.42 (2H, q) および 1.20 (3H, t)

【0 2 5 3】

工程 7

エチル 5-(4-ベンジルオキシ-3-クロロ-フェニル)-4-(4-モルホリン-4-イルメチル-フェニル)-イソオキサゾール-3-カルボキサミド

【化 1 4 6】



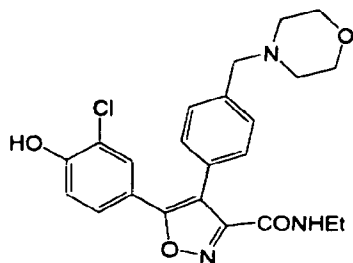
エチル 5-(4-ベンジルオキシ-3-クロロ-フェニル)-4-ブromo-イソオキサゾール-3-カルボキサミド (10 mg、 2.3×10^{-2} mmol) は粗製固体 (10 mg) を与え、次いでそれをさらに精製せずに次の工程で用いた。

【0 2 5 4】

工程 8

エチル 5-(3-クロロ-4-ヒドロキシ-フェニル)-4-(4-モルホリン-4-イルメチル-フェニル)-イソオキサゾール-3-カルボキサミド

【化 1 4 7】



エチル 5-(4-ベンジルオキシ-3-クロロ-フェニル)-4-(4-モルホリン-4-イルメチル-フェニル)-イソオキサゾール-3-カルボキサミド (8 mg、 1.5×10^{-2} mmol) は、分取 TLC (EtOAc : MeOH / 50 : 1) で 2 回精製後に粗製固体 (2 mg) を与えた。

$^1\text{H NMR}$ (d_4 -MeOD) $\delta = 7.70$ (2H, d) ; 7.60 (1H, d) ; 7.45 (1H+1H, m) ; 7.00 (2H, d) ; 3.80 (4H, m) ; 3.75 (2H, s) ; 3.50 (2H, q) ; 2.82 (4H, m) および 1.25 (3H, t). LCMS : $(M+1)^+ = 442.2$ (RT = 4.47 分)

【0 2 5 5】

実施例 88

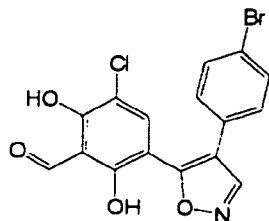
20

30

40

50

3-[4-(4-ブromo-フェニル)-イソオキサゾール-5-イル]-5-クロロ-2,6-ジヒドロキシ-ベン
ズアルデヒド
【化 1 4 8】

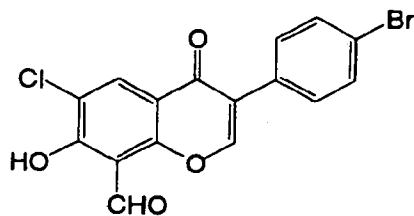


10

【 0 2 5 6 】

工程 1

3-(4-ブromo-フェニル)-6-クロロ-7-ヒドロキシ-4-オキソ-4H-クロメン-8-カルブアルデ
ヒド
【化 1 4 9】



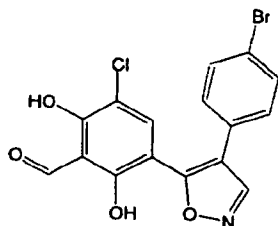
20

3-(4-ブromo-フェニル)-6-クロロ-7-ヒドロキシ-クロメン-4-オン(0.35g、1mmol)およ
びヘキサメチレンテトラミン(0.14g、1mmol)を氷酢酸(20ml)に溶解し、100℃で一夜加熱
した。暖かい6M HCl(10ml)を加え、その混合物を水に注ぐ前にさらに1時間加熱した。形
成した沈殿物をろ過し、洗浄し、乾燥して淡褐色固体として純粋な所望の物質を得た。
LCMS (LCQ) $t_r = 8.27$, MS m/z 377.3 / 379.2 [M-H]⁻

【 0 2 5 7 】

工程 2

3-[4-(4-ブromo-フェニル)-イソオキサゾール-5-イル]-5-クロロ-2,6-ジヒドロキシ-ベン 30
ズアルデヒド
【化 1 5 0】



3-(4-ブromo-フェニル)-6-クロロ-7-ヒドロキシ-4-オキソ-4H-クロメン-8-カルブアル 40
デヒド(53.5 mg、0.14 mmol)のEtOH(6 ml)溶液に、ヒドロキシルアミン 塩酸塩(100 mg
、1.4 mmol)を加えた。得られた混合物を16時間加熱還流した。EtOHを蒸発させ、EtOAc(
20 ml)を加えた。有機層を飽和NaHCO₃で洗浄し、乾燥した。生じた油をエーテルで磨砕し
て固体(33 mg)を得た。

¹H NMR (d₆-DMSO) $\delta = 9.83$ (1H, s); 8.70 (1H, s); 8.21 (1H, s); 7.78 (2H, d)およ
び7.68 (2H, s). LCMS: (M+1)⁺ = 394.1 (RT = 8.60分)

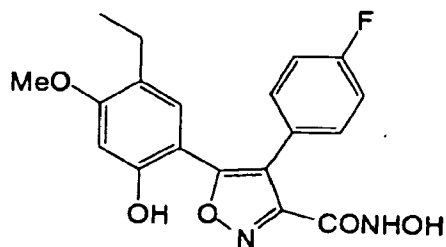
【 0 2 5 8 】

実施例 89

5-(5-エチル-2-ヒドロキシ-4-メトキシ-フェニル)-4-(4-フルオロ-フェニル)-イソオキサ
ゾール-3-カルボン酸 ヒドロキシアミド

50

【化 1 5 1】



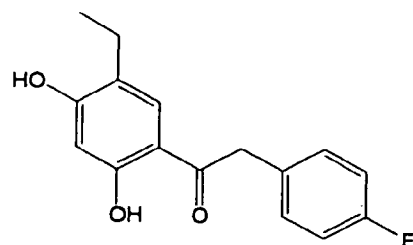
【 0 2 5 9 】

10

工程 1

1-(5-エチル-2,4-ジヒドロキシ-フェニル)-2-(4-フルオロ-フェニル)-エタノン

【化 1 5 2】



20

エチル レゾルシノール (5.37 g, 39 mmol) および 4-フルオロフェニル酢酸 (6.00 g, 39 mmol) を BF_3 エーテル錯体 (40 ml) に溶解した。この溶液を 80°C で 4 時間加熱した。冷却し、水 (100 ml) を注意深く加え、溶液を EtOAc で抽出した (2×80 ml)。次いで、有機層を飽和 NaHCO_3 (慎重に) (2×100 ml) および塩水 (2×100 ml) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥した。脱色炭で精製後に、暗緑色シロップ (10.5 g) を得た。この化合物をさらに精製せずに次の工程で用いた。

$R_f = 0.4$ (EtOAc : n-ヘキサン / 1 : 3). $^1\text{H NMR}$ (d_6 -アセトン) $\delta = 7.80$ (1H, s); 7.35 (2H, m); 7.00 (1H, m); 6.35 (1H, s); 4.35 (2H, s); 2.55 (2H, q) および 1.10 (3H, t).

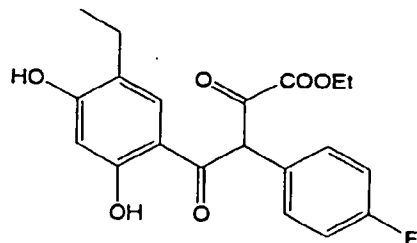
30

【 0 2 6 0 】

工程 2

4-(5-エチル-2,4-ジヒドロキシ-フェニル)-3-(4-フルオロ-フェニル)-2,4-ジオキソ-酪酸
エチルエステル

【化 1 5 3】



40

1-(5-エチル-2,4-ジヒドロキシ-フェニル)-2-(4-フルオロ-フェニル)-エタノン (10.3 g, 37.6 mmol) の乾燥ピリジン (100 ml) 溶液に、 0°C で、エチル クロロオキソアセテート (15.4 g, 112.8 mmol) を加えた。その溶液を 0°C で 4 時間、室温で 16 時間攪拌した。水層を 1M HCl で中性にし、DCM (2×100 ml) で抽出した。併せた DCM 層を、次いで 2M HCl (2×80 ml)、飽和 NaHCO_3 (1×100 ml)、塩水 (1×100 ml) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥した。ろ過および溶媒の蒸発後に、暗褐色油 (11.4 g) を得た。

$R_f = 0.22$ (EtOAc : n-ヘキサン / 1 : 2). LCMS はそれが所望の物質 $[(M-1)^-] = 373.1$, $RT = 50$

7.27]と環化したクロメンカルボキシレート[(M-1)⁻ = 355.4、RT = 7.83]の約6:1の比の混合物であることを示す。試料の僅かな量をスペクトル分析のために分取TLCで精製した。

¹H NMR (d₆-アセトン) δ = 7.75 (1H, s); 7.30 (2H, m); 7.00 (1H, m); 6.45 (1H, s); 4.65 (1H, s); 4.25 (2H, q); 2.55 (2H, q) および 1.10 (6H, t)

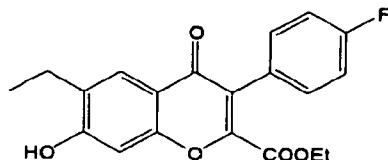
【 0 2 6 1 】

工程 3

6-エチル-3-(4-フルオロ-フェニル)-7-ヒドロキシ-4-オキソ-4H-クロメン-2-カルボン酸エチルエステル

【化 1 5 4】

10



4-(5-エチル-2,4-ジヒドロキシ-フェニル)-3-(4-フルオロ-フェニル)-2,4-ジオキソ-酪酸エチルエステル(3.22 g, 8.6 mmol)を、0.8M HClおよびMeOH (20 ml/20 ml)の混液中、100℃で3時間還流した。その後、MeOHを蒸発させ、水層をEtOAcで抽出した(2×60 ml)。併せた有機層を飽和NaHCO₃ (1×80 ml)、塩水(2×80 ml)および水(1×80 ml)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥した。脱色炭での精製および溶媒の蒸発後に、褐色の粘着性固体を得た。次いで、それを熱エーテルで抽出し、暗黄色固体(0.26 g)を得た。

20

R_f = 0.43 (EtOAc: n-ヘキサン/1:2)。LCMS: (M + 1)⁺ = 357.3 (RT = 7.83)。¹H NMR (d₆-アセトン) δ = 9.75 (1H, s); 7.80 (1H, s); 7.25 (2H, m); 7.10 (1H, m); 6.90 (1H, s); 4.05 (2H, q); 2.70 (2H, q); 1.20 (3H, t) および 0.95 (3H, t)

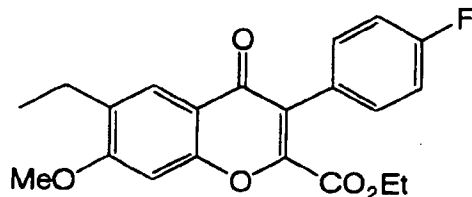
【 0 2 6 2 】

工程 4

6-エチル-3-(4-フルオロ-フェニル)-7-メトキシ-4-オキソ-4H-クロメン-2-カルボン酸エチルエステル

【化 1 5 5】

30



ヨードメタン(0.10ml、12当量)を、6-エチル-3-(4-フルオロ-フェニル)-7-ヒドロキシ-4-オキソ-4H-クロメン-2-カルボン酸エチルエステル(50mg、0.14 mmol)および炭酸カリウム(58mg、3.0当量)のアセトン溶液に加え、混合物を一夜還流した。次いで、揮発物を真空中で蒸発させ、残渣を水(15ml)とEtOAc (15ml)との間で分配した。有機層を塩水で洗浄し、MgSO₄で乾燥し、真空中で蒸発乾固し、白色の結晶性物質(45mg、87%収率)を得た。

40

δ_H (CDCl₃)、7.96 (1H, s, Ar-H)、7.27 (2H, m, Ar-H)、7.12 (2H, m, Ar-H)、6.92 (1H, s, Ar-H)、4.16 (2H, q, CO₂CH₂CH₃), 3.95 (3H, s, OCH₃), 2.71 (3H, q, CH₂CH₃), 1.24 (3H, t, CO₂CH₂CH₃), 1.04 (3H, t, CH₂CH₃)

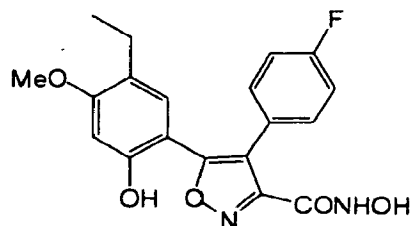
【 0 2 6 3 】

工程 5

5-(5-エチル-2-ヒドロキシ-4-メトキシ-フェニル)-4-(4-フルオロ-フェニル)-イソオキサゾール-3-カルボン酸 ヒドロキシアミド

50

【化 1 5 6】



エタノール (2.5ml) 中の 6-エチル-3-(4-フルオロ-フェニル)-7-メトキシ-4-オキソ-4H-クロメン-2-カルボン酸 エチルエステル (25mg, 0.068mmol) に、ヒドロキシルアミン (水中 10 50%, 1ml) を加え、溶液を 48 時間攪拌した。揮発物を真空中で留去し、残渣を分取 TLC (DCM 中 10% MeOH) で精製し、淡褐色固体として所望の物質 (3mg, 12% 収率) を得た。

LCMS (LCT) $t_R = 6.54$, MS m/z 373.17 $[M+H]^+$

δ_H (d_6 -アセトン)、10.73 (1H, 幅広い s)、8.59 (1H, 幅広い s)、7.39 (2H, m, Ar-H)、7.07 (2H, m, Ar-H)、7.00 (1H, s, Ar-H)、6.55 (1H, s, Ar-H)、3.82 (3H, s, OCH₃)、2.48 (2H, q, CH₂CH₃)、1.30 (1H, 幅広い s)、1.01 (3H, t, CH₂CH₃)。

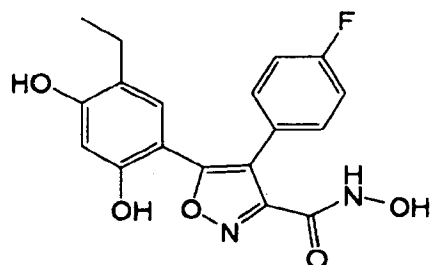
【 0 2 6 4 】

実施例 90

5-(5-エチル-2,4-ジヒドロキシ-フェニル)-4-(4-フルオロ-フェニル)-イソオキサゾール-3-カルボン酸 ヒドロキシアミド

20

【化 1 5 7】



エタノール (2.5ml) 中の 6-エチル-3-(4-フルオロ-フェニル)-7-ヒドロキシ-4-オキソ-4H-クロメン-2-カルボン酸 エチルエステル (25mg, 0.070 mmol) に、ヒドロキシルアミン (水中 50%, 1ml) を加え、溶液を 48 時間攪拌した。揮発物を真空中で留去し、残渣を分取 TLC (DCM 中 15% MeOH) で精製し、褐色固体として所望の物質 (2mg, 8% 収率) を得た。

LCMS (LCT) $t_R = 5.63$, MS m/z 359.13 $[M+H]^+$

δ_H (d_6 -アセトン)、10.72 (1H, 幅広い s, CONH)、8.69 (1H, 幅広い s, Ar-OH)、8.59 (1H, 幅広い s, Ar-OH)、7.39 (2H, m, Ar-H)、7.06 (2H, m, Ar-H)、6.99 (1H, s, Ar-H)、6.52 (1H, s, Ar-H)、2.49 (2H, q, CH₂CH₃)、1.31 (1H, 幅広い s)、1.08 (3H, t, CH₂CH₃)。

【 0 2 6 5 】

生物学的結果

40

Hsp90 の内在性の ATPアーゼ活性は、モデル系として酵母の HSP90 を用いて測定できる。無機ホスフェートの測定に対してマラカイトグリーンの使用に基づくアッセイを、この実施例の化合物のいくつかの HSP90 阻害活性試験に用いた。

【 0 2 6 6 】

マラカイトグリーン ATPアーゼアッセイ

材料

化学薬品は市販品で最高純度のものであり、全ての水溶液は AR 水を用いて調製する。無機ホスフェートの混入を最小限にする必要性から、分析に使用される溶液および装置に注意を払うべきである。ガラス製品および pH メータは、蒸留された水または脱イオンされた水で使用前に 2 度洗浄し、可能な限りどんな場合でも、プラスチック製品を使用すべきで

50

ある。全ての操作に対して手袋を着用した。

【 0 2 6 7 】

- (1) グライナー384-ウェル (Greiner 781101) またはコスター384-ウェル平底ポリスチレンマルチウェルプレート (VWR)。
- (2) (a) 100mM Tris-HCl、pH7.4 (b) 150mM KCl (c) 6mM MgCl₂ のアッセイ緩衝液。室温で貯蔵する。
- (3) 0.0812%(w/v) マラカイトグリーン (M 9636、シグマアルドリッチ社、Poole, UK)。室温で貯蔵する。
- (4) 沸騰水中 2.32%(w/v) ポリビニルアルコール USP (P 1097、シグマアルドリッチ社、Poole, UK) (コメント 1 参照)、冷却して室温で貯蔵する。

10

【 0 2 6 8 】

- (5) 6M 塩酸中 5.72%(w/v) モリブデン酸アンモニウム。室温で貯蔵する。
- (6) 34%(w/v) クエン酸ナトリウム、室温で貯蔵する。
- (7) 100mM ATP 2 ナトリウム塩、特別品質 (47699、シグマアルドリッチ)。-20℃で貯蔵する。
- (8) *E. coli* により発現された酵母 HSP90 蛋白質、95%以上に精製し (例えば、Panaretouら、1998参照)、50μL に分割して -80℃で貯蔵する。

【 0 2 6 9 】

方法

1. 試験化合物を AR 水中 500μM に希釈 (DMSO 濃度は 2.5% である)。これらの化合物の 2.5μl を直接、娘プレートからアッセイプレートへ移し、最終アッセイ濃度を 100μM にする。12 ポイントの IC50 値を得るために、1:2 の連続希釈を行い 100μM から 97.6nM の範囲のアッセイ濃度 (2.5% DMSO) を作成し、各濃度の 2.5μl をアッセイプレートへ移した。アッセイプレートの列 1 は、ネガティブコントロールとして化合物を含まないものとする。化合物を含まないさらなる行を、バックグラウンドとしても使用する。

20

【 0 2 7 0 】

2. ATP の 100mM 貯蔵液をアッセイ緩衝液で 925μM に希釈して調製し、対照を含んだ各ウェルに、希釈された ATP の 5μl ずつを分割する (最終アッセイ濃度 370μM)。
3. 緩衝液の 5μl をバックグラウンドの行に加える。
4. アッセイ緩衝液で酵素試料を 1.05μM に希釈し、5μl ずつ各化合物ウェルおよびネガティブコントロールの列に分割する。
5. ウェルの底に試薬を集め、プレートシールでプレートを覆い、37℃で一晩インキュベートする。

30

【 0 2 7 1 】

6. 朝一番にマラカイトグリーン試薬を調製する。マラカイトグリーン溶液の 2 部、ポリビニルアルコール溶液の 1 部、モリブデン酸アンモニウム溶液の 1 部そして AR 水の 2 部を加える。
7. 反転させて混合し、色が褐色から山吹色に変わるまで、約 1 時間放置する。
8. マラカイトグリーン試薬の 40μl を各ウェルに加え、色が生じるように 5 分間放置する。

40

【 0 2 7 2 】

9. クエン酸ナトリウム試薬の 5μl を各ウェルに加える (コメント 2 参照)。
10. プレートシールで再度覆い、プレート振盪器で少なくとも 15 分間振盪する。
11. 適当なプレートリーダー (例えば、Victor、Perkin Elmer Life Sciences、Milton Keynes, UK) を使って 620nm での吸光度を測定する。これらの条件で、対照の吸光度は 0.9~1.4 であり、バックグラウンドは 0.2~0.35 であり、そして、信号対雑音比 ~12 を与える。これらの条件を用いて得られたデータから計算された Z' 因子は、0.6~0.9 の間である。

【 0 2 7 3 】

コメント

50

- (1) (1) ポリビニルアルコールは沸騰水に溶解し難く、2～3時間の攪拌を必要とする。
 (2) マラカイトグリーン試薬とクエン酸ナトリウムの添加時間の間隔は、ATPの非酵素的加水分解を少なくするために、できるだけ短く保つべきである。一度クエン酸ナトリウムが加えられれば、色は室温で4時間まで安定である。

【 0 2 7 4 】

(3) 化合物は、Biomex FXロボット(Beckman Coulter)を用いてアッセイプレートに加えることができる。マルチドロップ384ディスペンサー(Thermo Labsystems, Basingstoke, UK)が、プレートへ試薬を加えるために都合よく使用できる。

(4) アッセイ条件の時間、蛋白質および基質濃度は、信号対雑音格差を保持しながら、最小限の蛋白質濃度を達成するように最適化された。

10

(5) 信号対雑音比(S/N)は次の式：

$$(S-B) / \sqrt{((S \text{ の } SD)^2 + (B \text{ の } SD)^2)}$$

を用いて計算される。

【 0 2 7 5 】

(6) HSP90の比活性を決定するために、濃度範囲(0～10 μ M)の無機ホスフェートが調製され、記載されているようにして620nmでの吸光度が測定される。比活性は、得られた検量線から計算される。

【 0 2 7 6 】

上記のアッセイで試験された化合物に対して、二つの活性範囲、すなわちA=<50 μ M；B=>50 μ Mのうちの 하나가割り当てられ、これらの割り当てが上に報告されている。

20

増殖阻害分析も、HSP90阻害剤候補の分析に使用された。

【 0 2 7 7 】

スルホロダミンB (SRB) 分析による細胞毒性試験：50%阻止濃度(IC₅₀)の計算

1日目

- 1) 血球計数器により細胞数を決定する。
- 2) 8チャンネルマルチピペッターを用いて、細胞懸濁液(3600細胞/ウェルまたは2 \times 10⁴細胞/ml)の160 μ lを96-ウェルマイクロタイタープレートの各ウェルに加える。
- 3) CO₂インキュベーター内で37℃で一晩インキュベートする。

【 0 2 7 8 】

2日目

- 4) 薬物の貯蔵溶液を調製し、各薬物の連続希釈を媒体中で行い、ウェル中に最終濃度のものを作成した。
- 5) マルチピペッターを用いて、薬物の40 μ l(5 \times 最終濃度で)を四重のウェルに加える。
- 6) 対照ウェルは96ウェルプレートのいずれかの端であり、ここに媒体の40 μ lを加える。
- 7) CO₂インキュベーター中で4日間(48時間)、プレートをインキュベートする。

30

【 0 2 7 9 】

6日目

- 8) 媒体を流しに捨て、プレートを10%氷冷トリクロロ酢酸(TCA)中にゆっくりと浸す。氷上で約30分間放置する。
- 9) プレートを水道水浴に浸した後、それを捨てることによって、プレートを水道水で3回洗浄する。
- 10) インキュベーター中で乾燥する。

40

【 0 2 8 0 】

11) 1%酢酸中の0.4%SRBの100 μ lを各ウェルに加える(96ウェルプレートの最後の行(右側)を除いて、これは0%対照、すなわち無薬物、無染色である。一番目の行は、無薬物だが有染色の100%対照となる)。15分間放置する。

12) 結合しなかったSRB染色剤を1%酢酸で4回洗浄して洗い流す。

13) インキュベーター中でプレートを乾燥する。

14) 10mMのTrisベースの100 μ lを用いてSRBを可溶化し、プレートをプレート振盪器の上

50

に5分間置く。

【 0 2 8 1 】

15) プレートリーダーを用いて540nmでの吸光度を決定する。四重のウェルの平均吸光度を計算し、対照の未処理のウェルに対する値のパーセントとして表す。

16) 対数薬物濃度に対する吸光度%をプロットし、 IC_{50} を決定する。

【 0 2 8 2 】

説明した方法により、実施例2の化合物は、SRB増殖阻止評価で「A」の範囲($< 50 \mu M$)の IC_{50} を示した。

【 0 2 8 3 】

蛍光偏光試験も実施例の化合物のいくつかの評価のために使用された。

10

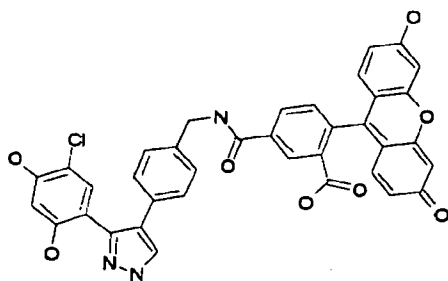
蛍光偏光試験

蛍光偏光[蛍光異方性としても知られている]は、溶液中の蛍光発光種の回転を測定する。この場合、分子が大きいほど、蛍光発光をより偏光させる。蛍光体が偏光で励起されるときに、発光もまた偏光される。分子サイズは蛍光発光の偏光に比例する。

【 0 2 8 4 】

蛍光標識プローブ - RBT0045864-FAM -

【 化 1 5 8 】



20

がHSP90 {全長ヒト、全長酵母またはN-末端ドメインのHSP90} と結合し、その異方性 {プローブ: 蛋白質複合体の回転} が測定される。

試験化合物をアッセイプレートに加え、平衡状態にし、その異方性を再度測定する。異方性の変化は、化合物のHSP90との競合的な結合(それによりプローブが遊離する)に由来する。

30

【 0 2 8 5 】

材料

試薬は市販品で最高純度のものであり、全ての水溶液はAR水を用いて調製される。

1) コスター 96-ウェル ブラックアッセイプレート #3915。

2) (a) 100mM Tris pH7.4; (b) 20mM KCl; (c) 6mM MgCl₂ のアッセイ緩衝液、室温で保存。

【 0 2 8 6 】

3) BSA(ウシ血清アルブミン) 10mg/ml (New England Biolabs # B9001S)。

4) 100%DMSO中の20mMプローブ貯蔵濃度。暗所、RTで貯蔵。作業濃度はAR水で希釈し200nMであり、4℃で貯蔵。アッセイでの最終濃度は80nM。

5) E. coliにより発現されたヒト全長HSP90蛋白質、95%以上に精製し (例えば、Panarelloら、1998参照)、50 μL に分割して-80℃で保存。

【 0 2 8 7 】

プロトコール

1) 100 μl 1×緩衝液をウェル11Aおよび12A(=FP BLNK)に加える。

2) アッセイ混合物を調製 - プローブが光感受性なので、全試薬はバケツに蓋をして氷上で保存される。

【 0 2 8 8 】

・ 1×Hsp90 FP 緩衝液	10 ml	1×
・ BSA 10mg/ml (NEB)	5.0 μ l	5 μ g/ml
・ プローブ 200 μ M	4.0 μ l	80 nM
・ ヒト全長Hsp90	6.25 μ l	200 nM

- 3) 全ての他のウェルに100 μ lのアッセイ混合物を分割
- 4) プレートで覆い、平衡状態にするために暗所、室温で20分間放置

【 0 2 8 9 】

化合物希釈プレート-1×3の一連の希釈

- 1) きれいな96-ウェルv底プレート- { # VWR007/008/257 } のウェルB1~H11に100%DMSO 10 μ lを加える。
- 2) ウェルA1~A11に100%DMSO 17.5 μ lを加える。
- 3) 2.5 μ lのcpdをA1に加える。これはcpds 20mMと仮定して、2.5mM { 50× } 貯蔵cpdを与える。

10

【 0 2 9 0 】

- 4) ウェルA2~A10に対して繰り返す。列11および列12は対照。
- 5) 列12を除いた行Aから行Bに5 μ lを移す。十分に混合。
- 6) 行Bから行Cへ5 μ lを移す。十分に混合。
- 7) 行Gまで繰り返す。

【 0 2 9 1 】

- 8) 行Hには化合物を加えない-これが0行。
- 9) これにより50 μ M~0.07 μ Mの1×3の一連の希釈ができる。
- 10) ウェルB12に100 μ M標準化合物溶液20 μ lを調製する。
- 11) 最初のインキュベーション後、アッセイプレートをFusion (登録商標) a-FP plate reader (Packard BioScience, Pangbourne, Berkshire, UK)で読み取る。

20

【 0 2 9 2 】

- 12) 最初の読み取り後、希釈された化合物の2 μ lを列1~列10の各ウェルに加える。列11 { 検量線を与える } において、B11~H11にだけ化合物を加える。100mM標準cpdの2 μ lをウェルB12からH12(陽性対照である)に加える。
- 13) Z' 因子は0対照および陽性ウェルから計算される。それは典型的に0.7~0.9の値を与える。

30

【 0 2 9 3 】

上記のアッセイで試験された化合物に対して、二つの活性範囲、すなわちA=<10 μ M; B=>10 μ Mのうちの 하나가割り当てられ、これらの割り当てが上に報告されている。

【 0 2 9 4 】

参考文献

本発明、および本発明が属する技術分野の状況を、より十分に記載し、開示するために、多くの刊行物を上で引用している。これら参考文献の完全な引用を以下に示す。これらの参考文献の各々が、本明細書の中で完全に言及され、ここに組み込まれている。

【 0 2 9 5 】

Argon YおよびSimen BB. 1999 "Grp94, an ER chaperone with protein and peptide binding properties", Semin. Cell Dev. Biol., Vol. 10, pp. 495-505.

Bijlmakers M-JJE, Marsh M. 2000 "Hsp90 is essential for the synthesis and subsequent membrane association, but not the maintenance, of the Src-kinase p56lck", Molecular Biology of the Cell, Vol. 11(5), pp. 1585-1595.

Bucci M; Roviezzo F; Cicala C; Sessa WC, Cirino G. 2000 "Geldanamycin, an inhibitor of heat shock protein 90 (Hsp90) mediated signal transduction has anti-inflammatory effects and interacts with glucocorticoid receptor in vivo", Brit. J. Pharmacol., Vol 131(1), pp. 13-16.

【 0 2 9 6 】

Chen C-F, Chen Y, Dai KD, Chen P-L, Riley DJおよびLee W-H. 1996 "A new member of 50

the hsp90 family of molecular chaperones interacts with the retinoblastoma protein during mitosis and after heat shock", Mol. Cell. Biol., Vol. 16, pp. 4691-4699.

Chiosis G, Timaul MN, Lucas B, Munster PN, Zheng FF, Sepp-Loenzino LおよびRosen N. 2001 "A small molecule designed to bind to the adenine nucleotide pocket of HSP90 causes Her2 degradation and the growth arrest and differentiation of breast cancer cells", Chem. Biol., Vol. 8, pp. 289-299.

【 0 2 9 7 】

Conroy SEおよびLatchman DS. 1996 "Do heat shock proteins have a role in breast cancer?", Brit. J. Cancer, Vol. 74, pp. 717-721.

10

Felts SJ, Owen BAL, Nguyen P, Trepel J, Donner DBおよびToft DO. 2000 "The HSP90-related protein TRAP1 is a mitochondrial protein with distinct functional properties", J. Biol. Chem., Vol. 5, pp. 3305-3312.

Fuller W, Cuthbert AW. 2000 "Post-translational disruption of the delta F508 cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR)-molecular Chaperone complex with geldanamycin stabilizes delta F508 CFTR in the rabbit reticulocyte lysate", J. Biol. Chem.; Vol 275(48), pp. 37462-37468.

【 0 2 9 8 】

Hickey E, Brandon SE, Smale G, Lloyd DおよびWeber LA. 1999 "Sequence and regulation of a gene encoding a human 89-kilodalton heat shock protein", Mol. Cell. Biol. 20 1., Vol. 9, pp. 2615-2626.

Hoang AT, Huang J, Rudra-Gonguly N, Zheng J, Powell WC, Rabindron SK, Wu CおよびRoy-Burman P. 2000 "A novel association between the human heat shock transcription factor 1 (HSF1) and prostate adenocarcinoma", Am. J. Pathol., Vol. 156, pp. 857-864.

【 0 2 9 9 】

Hostein I, Robertson D, Di Stefano F, Workman PおよびClarke PA. 2001 "Inhibition of signal transduction by the HSP90 inhibitor 17-allylamino-17-demethoxygeldanamycin results in cytostasis and apoptosis", Cancer Res., Vol. 61, pp. 4003-4009.

Hur E, Kim H-H, Choi SM, Kim JH, Yim S, Kwon HJ, Choi Y, Kim DK, Lee M-O, Park H 30 . 2002 "Reduction of hypoxia-induced transcription through the repression of hypoxia-inducible factor-1 α /aryl hydrocarbon receptor nuclear translocator DNA binding by the 90-kDa heat-shock protein inhibitor radicicol", Mol. Pharmacol., Vol 62(5), pp. 975-982.

【 0 3 0 0 】

Hutter et al. 1996, Circulation, Vol. 94, pp. 1408.

Jameel A, Skilton RA, Campbell TA, Chander SK, Coombes RCおよびLuqmani YA. 1992 "Clinical and biological significance of HSP89 α in human breast cancer", Int. J. Cancer, Vol. 50, pp. 409-415.

Jolly CおよびMorimoto RI. 2000 "Role of the heat shock response and molecular chaperones in oncogenesis and cell death", J. Natl. Cancer Inst., Vol. 92, pp. 1564-1572.

【 0 3 0 1 】

Kawanishi K, Shiozaki H, Doki Y, Sakita I, Inoue M, Yano M, Tsujinata T, Shamma AおよびMonden M. 1999 "Prognostic significance of heat shock proteins 27 and 70 in patients with squamous cell carcinoma of the esophagus", Cancer, Vol. 85, pp. 1649-1657.

Kelland LR, Abel G, McKeage MJ, Jones M, Goddard PM, Valenti M, Murrer BAおよびHarrap KR. 1993 "Preclinical antitumour evaluation of bis-acetato-amino-dichloro-cyclohexylamine platinum (IV): an orally active platinum drug", Cancer Research, 50

Vol. 53, pp. 2581-2586.

[O 3 0 2]

Kelland LR, Sharp SY, Rogers PM, Myers TG および Workman P. 1999 "DT-diaphorase expression and tumor cell sensitivity to 17-allylamino, 17-demethoxygeldanamycin, a n inhibitor of heat shock protein 90", J. Natl. Cancer Inst., Vol. 91, pp. 1940-1949.

Kurebayashi J, Otsuki T, Kurosuni M, Soga S, Akinaga S, Sonoo, H. 2001 "A radicicol derivative, KF58333, inhibits expression of hypoxia-inducible factor-1 α and vascular endothelial growth factor, angiogenesis and growth of human breast cancer xenografts", Jap. J. Cancer Res., Vol 92(12), 1342-1351. 10

[O 3 0 3]

Kwon HJ, Yoshida M, Abe K, Horinouchi S および Bepple T. 1992 "Radicicol, an agent inducing the reversal of transformed phenotype of src-transformed fibroblasts, Biosci., Biotechnol., Biochem., Vol. 56, pp. 538-539.

Lebeau J, Le Cholony C, Prosperi MT および Goubin G. 1991 "Constitutive overexpression of 89 kDa heat shock protein gene in the HBL100 mammary cell line converted to a tumorigenic phenotype by the EJ/T24 Harvey-ras oncogene", Oncogene, Vol. 6, pp. 1125-1132.

[O 3 0 4]

Marcu MG, Chadli A, Bouhouche I, Catelli M および Neckers L. 2000a "The heat shock protein 90 antagonist novobiocin interacts with a previously unrecognized ATP-binding domain in the carboxyl terminus of the chaperone", J. Biol. Chem., Vol. 275, pp. 37181-37186. 20

Marcu MG, Schulte TW および Neckers L. 2000b "Novobiocin and related coumarins and depletion of heat shock protein 90-dependent signaling proteins", J. Natl. Cancer Inst., Vol. 92, pp. 242-248.

[O 3 0 5]

Martin KJ, Kritzman BM, Price LM, Koh B, Kwan CP, Zhang X, MacKay A, O'Hare MJ, Kaelin CM, Mutter GL, Pardee AB および Sager R. 2000 "Linking gene expression patterns to therapeutic groups in breast cancer", Cancer Res., Vol. 60, pp. 2232-2238. 30

Neckers L, Schulte TW および Momnaugh E. 1999 "Geldanamycin as a potential anti-cancer agent: its molecular target and biochemical activity", Invest. New Drugs, Vol. 17, pp. 361-373.

[O 3 0 6]

Page J, Heath J, Fulton R, Yalkowsky E, Tabibi E, Tomaszewski J, Smith A および Rodman L. 1997 "Comparison of geldanamycin (NSC-122750) および 17-allylaminogeldanamycin (NSC-330507D) toxicity in rats", Proc. Am. Assoc. Cancer Res., Vol. 38, pp. 308.

Panaretou B, Prodromou C, Roe SM, O'Brien R, Ladbury JE, Piper PW および Pearl LH. 1998 "ATP binding and hydrolysis are essential to the function of the HSP90 molecular chaperone in vivo", EMBO J., Vol. 17, pp. 4829-4836. 40

[O 3 0 7]

Plumier et al, 1997, Cell. Stress Chap., Vol. 2, pp. 162

Pratt WB. 1997 "The role of the HSP90-based chaperone system in signal transduction by nuclear receptors and receptors signalling via MAP kinase", Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol., Vol. 37, pp. 297-326.

Prodromou C および Pearl LH. 2000a "Structure and in vivo function of HSP90", Curr. Opin. Struct. Biol., Vol. 10, pp. 46-51.

[O 3 0 8]

Prodromou C, Roe SM, O'Brien R, Ladbury JE, Piper PWおよびPearl LH. 1997 "Identification and structural characterization of the ATP/ADP-binding site in the HSP90 molecular chaperone", Cell, Vol. 90, pp. 65-75.

Prodromou C, Panaretou B, Chohan S, Siligardi G, O'Brien R, Ladbury JE, Roe SM, Piper PWおよびPearl LH. 2000b "The ATPase cycle of HSP90 drives a molecular 'clamp' via transient dimerization of the N-terminal domains", EMBO J., Vol. 19, pp. 4383-4392.

【 O 3 0 9 】

Rajder et al., 2000, Ann. Neurol., Vol. 47, pp. 782.

Roe SM, Prodromou C, O'Brien R, Ladbury JE, Piper PWおよびPearl LH. 1999 "Structural basis for inhibition of the HSP90 molecular chaperone by the antitumour antibiotics radicicol and geldanamycin", J. Med. Chem., Vol. 42, pp. 260-266.

Rutherford SLおよびLindquist S. 1998 "HSP90 as a capacitor for morphological evolution", Nature, Vol. 396, pp. 336-342.

【 O 3 1 0 】

Schulte TW, Akinaga S, Murakata T, Agatsuma T, Sugimoto S, Nakano H, Lee YS, Simen BB, Argon Y, Felts S, Toft DO, Neckers LMおよびSharma SV. 1999 "Interaction of radicicol with members of the heat shock protein 90 family of molecular chaperones", Mol. Endocrinology, Vol. 13, pp. 1435-1448.

Schulte TW, Akinaga S, Soga S, Sullivan W, Sensgard B, Toft DおよびNeckers LM. 1998 "Antibiotic radicicol binds to the N-terminal domain of HSP90 and shares important biologic activities with geldanamycin", Cell Stress and Chaperones, Vol. 3, pp. 100-108.

【 O 3 1 1 】

Schulte TWおよびNeckers LM. 1998 "The benzoquinone ansamycin 17allylamino-17-demethoxygeldanamycin binds to HSP90 and shares important biologic activities with geldanamycin", Cancer Chemother. Pharmacol., Vol. 42, pp. 273-279.

Sittler et al., 2001, Hum. Mol. Genet., Vol. 10, pp. 1307.

Smith DF. 2001 "Chaperones in signal transduction", in: Molecular chaperones in the cell (P Lund, ed.; Oxford University Press, Oxford and NY), pp. 165-178. 30

【 O 3 1 2 】

Smith DF, Whitesell LおよびKatsanis E. 1998 "Molecular chaperones: Biology and prospects for pharmacological intervention", Pharmacological Reviews, Vol. 50, pp. 493-513.

Song HY, Dunbar JD, Zhang YX, Guo DおよびDonner DB. 1995 "Identification of a protein with homology to hsp90 that binds the type 1 tumour necrosis factor receptor", J. Biol. Chem., Vol. 270, pp. 3574-3581.

【 O 3 1 3 】

Stebbins CE, Russo A, Schneider C, Rosen N, Hartl FUおよびPavletich NP. 1997 "Crystal structure of an HSP90-geldanamycin complex: targeting of a protein chaperone by an antitumor agent", Cell, Vol. 89, pp. 239-250. 40

Supko JG, Hickman RL, Grever MRおよびMalspeis L. 1995 "Preclinical pharmacologic evaluation of geldanamycin as an antitumour agent", Cancer Chemother. Pharmacol., Vol. 36, pp. 305-315.

【 O 3 1 4 】

Tratzelt et al., 1995, Proc. Nat. Acad. Sci., Vol. 92, pp. 2944.

Trost et al., 1998, J. Clin. Invest., Vol. 101, pp. 855.

Tytell MおよびHooper PL. 2001 "Heat shock proteins: new keys to the development of cytoprotective therapies", Emerging Therapeutic Targets, Vol. 5, pp. 267-287.

【 O 3 1 5 】

Uehara U, Hori M, Takeuchi TおよびUmezawa H. 1986 "Phenotypic change from transformed to normal induced by benzoquinoid ansamycins accompanies inactivation of p 60src in rat kidney cells infected with Rous sarcoma virus", Mol. Cell. Biol., Vol. 6, pp. 2198-2206.

Waxman, Lloyd H. Inhibiting hepatitis C virus processing and replication. (Merck & Co., Inc., USA). PCT Int. Appl. (2002), WO 0207761

【 0 3 1 6 】

Winkelhofer et al, 2001, J. Biol. Chem., Vol. 276, 45160.

Whitesell L, Mimnaugh EG, De Costa B, Myers CEおよびNeckers LM. 1994 "Inhibition of heat shock protein HSP90-pp60v-src heteroprotein complex formation by benzoquinone ansamycins: essential role for stress proteins in oncogenic transformation", Proc. Natl. Acad. Sci. U S A., Vol. 91, pp. 8324-8328.

【 0 3 1 7 】

Yorginら、2000 "Effects of geldanamycin, a heat-shock protein 90-binding agent, on T cell function and T cell nonreceptor protein tyrosine kinases", J. Immunol., Vol 164(6), pp. 2915-2923.

Young JC, Moarefi IおよびHartl FU. 2001 "HSP90: a specialized but essential protein-folding tool", J. Cell. Biol., Vol. 154, pp. 267-273.

Zhao JF, Nakano HおよびSharma S. 1995 "Suppression of RAS and MOS transformation by radicicol", Oncogene, Vol. 11, pp. 161-173.

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PCT/GB2004/000506

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D261/08 C07D413/04 C07D413/10 C07D417/04 C07D261/10
C07D495/04 A61P35/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, CHEM ABS Data, PAJ

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 00/08001 A (JAMES IAN ;KRYWULT BEATA (AU); TRAINOR ROB (AU); NAVARATNAM THAYAL) 17 February 2000 (2000-02-17) page 92; claims 1,6,52	1-66
X	WO 01/12621 A (BAKER CHRISTOPHER ;HARRINGTON EDMUND (US); BEMIS GUY (US); LEDEBOE) 22 February 2001 (2001-02-22) page 16; claims 3,24; examples IIA-12,IIA-13	1-66
X	WO 94/24095 A (ABBOTT LAB ;COGHLAN MICHAEL J (US); LULY JAY R (US); WIEDEMAN PAUL) 27 October 1994 (1994-10-27) page 13, line 7 page 17, line 4,5; claim 1 page 1, paragraph BACKGROUND page 4, line 15	1-66
-/-		

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

E earlier document but published on or after the international filing date

L document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

O document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

G document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

25 May 2004

Date of mailing of the international search report

08/06/2004

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2200 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Grassi, D

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 International Application No
 PCT/GB2004/000506

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 1 251 126 A (PHARMACIA CORP) 23 October 2002 (2002-10-23) page 7, paragraphs 45,46; claims 55,56; example 14	1,2,5,6, 12-25, 30-33, 36,37, 44-57, 62-66
X	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 2003, no. 04, 2 April 2003 (2003-04-02) & JP 2002 363079 A (NATIONAL CANCER CENTER-JAPAN;MITSUBISHI PHARMA CORP), 18 December 2002 (2002-12-18) abstract	1,2,5,6, 12-25, 30-33, 36,37, 44-57, 62-66
X	DATABASE CHEMCATS 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; XP002281467 Order Number: T0507-5329 T0507-4202 T0507-4201 T0506-8817 T0503-5165 T0506-2917 T0505-2346 T0504-3399 T0501-1165 T0501-1150 T0500-6278 T0504-3107 T0503-5051 T0503-5050 T0501-5390 T0501-5380 T0501-5024 T0501-5004 T0501-1746 T0500-8567 T0500-3800 T0500-3794 T0500-0988 & "ENAMINE PRODUCT LISTING" 15 November 2001 (2001-11-15) , ENAMINE , KIEV 042, 01042 UKRAINE	30-33, 36,37, 44-57, 62-66
X	DATABASE CHEMCATS 'Online! CHEMICAL ABSTRACTS SERVICE, COLUMBUS, OHIO, US; XP002281468 Order Number: 5790032 5787163 6874057 6873595 6871949 6684108 5791785 & CHEMBRIDGE PRODUCT LIST: 17 January 2002 (2002-01-17) , CHEMBRIDGE , SAN DIEGO, CA, 92127 USA	30-33, 36,37, 44-57, 62-66

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/GB2004/000506

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0008001	A	17-02-2000	AU 5467699 A	28-02-2000
			EP 1102755 A1	30-05-2001
			JP 2002522425 T	23-07-2002
			WO 0008001 A1	17-02-2000
			US 2003065012 A1	03-04-2003
			US 6262098 B1	17-07-2001
			US 2004077701 A1	22-04-2004
			US 2001036956 A1	01-11-2001
			US 2002111374 A1	15-08-2002
WO 0112621	A	22-02-2001	AU 6909600 A	13-03-2001
			BR 0013551 A	17-06-2003
			CA 2381882 A1	22-02-2001
			CN 1378541 T	06-11-2002
			CZ 20020534 A3	17-07-2002
			EP 1218369 A1	03-07-2002
			HU 0300340 A2	28-06-2003
			NO 20020713 A	12-04-2002
			SK 3572002 A3	02-07-2002
			WO 0112621 A1	22-02-2001
			US 2003149051 A1	07-08-2003
			ZA 200201248 A	20-02-2003
			JP 2003531103 T	21-10-2003
WO 9424095	A	27-10-1994	WO 9424095 A1	27-10-1994
EP 1251126	A	23-10-2002	EP 1251126 A2	23-10-2002
			US 2003032657 A1	13-02-2003
			US 2003149078 A1	07-08-2003
JP 2002363079	A	18-12-2002	NONE	

フロントページの続き

(51) Int. Cl.

F I

テーマコード (参考)

C O 7 D 413/12	(2006. 01)	C O 7 D 413/12	
A 6 1 K 31/42	(2006. 01)	A 6 1 K 31/42	
A 6 1 K 31/422	(2006. 01)	A 6 1 K 31/422	
A 6 1 K 31/4439	(2006. 01)	A 6 1 K 31/4439	
A 6 1 K 31/427	(2006. 01)	A 6 1 K 31/427	
A 6 1 K 31/496	(2006. 01)	A 6 1 K 31/496	
A 6 1 K 31/5377	(2006. 01)	A 6 1 K 31/5377	
A 6 1 K 31/454	(2006. 01)	A 6 1 K 31/454	
A 6 1 K 31/4709	(2006. 01)	A 6 1 K 31/4709	
A 6 1 K 31/541	(2006. 01)	A 6 1 K 31/541	
C O 7 D 495/04	(2006. 01)	C O 7 D 495/04	1 0 3
A 6 1 P 43/00	(2006. 01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1
A 6 1 P 35/00	(2006. 01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 P 31/12	(2006. 01)	A 6 1 P 31/12	
A 6 1 P 29/00	(2006. 01)	A 6 1 P 29/00	1 0 1
A 6 1 P 19/02	(2006. 01)	A 6 1 P 19/02	
A 6 1 P 11/06	(2006. 01)	A 6 1 P 11/06	
A 6 1 P 25/00	(2006. 01)	A 6 1 P 25/00	
A 6 1 P 3/10	(2006. 01)	A 6 1 P 3/10	
A 6 1 P 17/00	(2006. 01)	A 6 1 P 17/00	
A 6 1 P 17/06	(2006. 01)	A 6 1 P 17/06	
A 6 1 P 1/00	(2006. 01)	A 6 1 P 1/00	
A 6 1 P 27/02	(2006. 01)	A 6 1 P 29/00	
A 6 1 P 15/00	(2006. 01)	A 6 1 P 43/00	1 0 5
A 6 1 P 9/10	(2006. 01)	A 6 1 P 27/02	
A 6 1 P 25/14	(2006. 01)	A 6 1 P 15/00	
A 6 1 P 25/28	(2006. 01)	A 6 1 P 9/10	
		A 6 1 P 25/14	
		A 6 1 P 25/28	

(81) 指定国 AP (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), EP (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OA (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

(71) 出願人 504236651

キャンサー リサーチ テクノロジー リミテッド

CANCER RESEARCH TECHNOLOGY LTD.

イギリス、ロンドン ダブリュシー2エー 3エヌエル、サーディニア ストリート、サーディニア ハウス (番地なし)

(71) 出願人 504236178

ジ インスティテュート オブ キャンサー リサーチ

THE INSTITUTE OF CANCER RESEARCH

イギリス、ロンドン エスダブリュ7 3アールビー、オールド ブロンプトン ロード 123、ロイヤル キャンサー ホスピタル

Royal Cancer Hospital, 123 Old Brompton Road,
London SW7 3RP, United Kingdom

(74) 代理人 100065248

弁理士 野河 信太郎

(72) 発明者 ドライスデール, マーティン, ジェームス

イギリス、ケンブリッジ シービー 1 6 ジービー、アビントン、グランタ パーク (番地なし)
、ヴァーナリス (ケンブリッジ) リミテッド

(72) 発明者 ディモック, ブライアン, ウィリアム

イギリス、ケンブリッジ シービー 1 6 ジービー、アビントン、グランタ パーク (番地なし)
、ヴァーナリス (ケンブリッジ) リミテッド

(72) 発明者 フィンチ, ハリー

イギリス、ケンブリッジ シービー 1 6 ジービー、アビントン、グランタ パーク (番地なし)
、ヴァーナリス (ケンブリッジ) リミテッド

(72) 発明者 ウェブ, ポール

イギリス、ケンブリッジ シービー 1 6 ジービー、アビントン、グランタ パーク (番地なし)
、ヴァーナリス (ケンブリッジ) リミテッド

(72) 発明者 マクドナルド, エドワード

イギリス、ロンドン エスダブリュ 7 3 アールビー、オールド ブロンプトン ロード 123
、ロイヤル キャンサー ホスピタル、ジ インスティテュート オブ キャンサー リサーチ

(72) 発明者 ジェームス, カレン, エリザベス

イギリス、ロンドン エスダブリュ 7 3 アールビー、オールド ブロンプトン ロード 123
、ロイヤル キャンサー ホスピタル、ジ インスティテュート オブ キャンサー リサーチ

(72) 発明者 チェン, カイ, ミン

イギリス、ロンドン エスダブリュ 7 3 アールビー、オールド ブロンプトン ロード 123
、ロイヤル キャンサー ホスピタル、ジ インスティテュート オブ キャンサー リサーチ

(72) 発明者 マシューズ, トーマス, ピーター

イギリス、ロンドン エスダブリュ 7 3 アールビー、オールド ブロンプトン ロード 123
、ロイヤル キャンサー ホスピタル、ジ インスティテュート オブ キャンサー リサーチ

Fターム(参考) 4C056 AA01 AB01 AC01 AD01 AE03 FA08 FA13 FB17 FC01

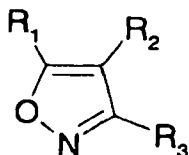
4C063 AA01 BB01 BB06 BB09 CC51 CC62 CC75 CC82 DD10 DD12
DD14 DD34 DD51 EE01

4C071 AA01 BB01 CC02 CC21 DD06 EE13 FF04 GG06 HH04 JJ01
JJ04 LL01

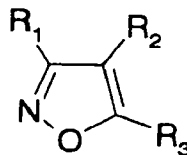
4C086 AA01 AA02 AA03 BC67 BC73 BC82 BC88 CB28 GA07 GA08
GA09 GA10 GA12 MA01 MA04 NA14 ZA01 ZA16 ZA18 ZA33
ZA40 ZA59 ZA66 ZA81 ZA89 ZA96 ZB15 ZB21 ZB26 ZB33
ZC35 ZC41

【要約の続き】

されていてもよい) ; そしてR₁は水素、任意に置換していてもよいシクロアルキル、シクロアルケニル、C₁~C₆アルキル、C₁~C₆アルケニルもしくはC₁~C₆アルキニルであるか ; またはカルボキシ、カルボキサミドもしくはカルボキシエステル基である]



(A)



(B)

